



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica**

TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANODERIVADOS
BENCÍLICOS
TERCIARIOS Y CUATERNARIOS**

Francisco Tato Moreno

Madrid, 2007



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANODERIVADOS
BENCÍLICOS
TERCIARIOS Y CUATERNARIOS**

Memoria que presenta
Francisco Tato Moreno
para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas

Madrid, 2007

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección del Dr. José Luis García Ruano y de la Dra. Ana María Martín Castro, Catedrático y Profesora Titular de dicha Universidad.

La financiación de este trabajo ha provenido de una beca predoctoral de la Comunidad Autónoma de Madrid y del grupo de investigación del Profesor José Luis García Ruano.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

En esta Memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en *Guidelines for Authors (J. Org. Chem.* **2007**, 72, 23A). También se han utilizado los siguientes:

| | |
|----------------|--|
| ác. | ácido |
| ac. | acuoso |
| BINOL | 1,1'-bi-2-naftol |
| cap. | capítulo |
| conc. | concentrado |
| DIBAL | hidruro de diisobutilaluminio |
| disolv. | disolvente |
| dppf | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| E ⁺ | electrófilo |
| e.d. | exceso diastereoisomérico |
| e.e. | exceso enantiomérico |
| EM | espectrometría de masas |
| EMAR | espectrometría de masas de alta resolución |
| ej. | ejemplo |
| eq. | equilibrio |
| ET | estado de transición |
| IE | impacto electrónico |
| KHMDS | hexametildisilazano de potasio |
| LiHMDS | hexametildisilazano de litio |
| Ment | mentilo |

| | |
|--------------------|---|
| NaHMDS | hexametildisilazano de sodio |
| Piv | pivaloilo |
| PMP | <i>p</i> -metoxifenilo |
| P.f. | punto de fusión |
| PPTS | <i>p</i> -toluenosulfinato de piridinea |
| rac. | racémico |
| r.d. | proporción diastereoisomérica |
| ref. | referencia |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| Rto. | Rendimiento |
| SALEN | <i>N,N'</i> -bis(saliciliden)etilendiamina |
| SEM | 2-(trimetilsilil)etoximetilo |
| sp | septuplete, heptuplete |
| T | temperatura |
| t.a. | temperatura ambiente |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| TBAI | yoduro de tetrabutilamonio |
| TBDMS | <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| TBDPS | <i>tert</i> -butildifenilsililo |
| thd | 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato |
| Tip | 2,4,6-triisopropilfenilo |
| TMEDA | <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletetilendiamina |
| Tol/ <i>p</i> -Tol | <i>p</i> -tolilo |

La numeración de esquemas, figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta Memoria serán independientes para cada uno de los capítulos en los que se divide. En cambio, los productos llevarán una numeración correlativa a lo largo de toda la Memoria. Las citas bibliográficas se podrán encontrar tanto a pie de página como recopiladas al final de cada capítulo.

INDICE

| | |
|--|---------------|
| CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS | 1 |
| 1.1 INTRODUCCIÓN | 3 |
| 1.1.1 Síntesis asimétrica. Perfil histórico e interés social | 3 |
| 1.1.2 Estrategias fundamentales en síntesis asimétrica | 6 |
| 1.1.3 El grupo sulfinilo como auxiliar quiral | 12 |
| 1.1.4 Inducción quiral a larga distancia | 20 |
| 1.1.5 El grupo sulfinilo como inductor quiral en posiciones remotas | 35 |
| 1.2 OBJETIVOS | 62 |
| 1.3 BIBLIOGRAFÍA | 67 |
| CAPÍTULO 2: ADICCIONES NUCLEOFÍLICAS ESTEREOSELECTIVAS DE CIANURO A ENLACES CARBONÍLICO E IMÍNICO | 77 |
| 2.1 ADICIÓN NUCLEOFÍLICA ESTEREOSELECTIVA DE CIANURO A ENLACES CARBONÍLICOS | 79 |
| 2.1.1 Antecedentes | 79 |
| 2.1.2 Síntesis de (S)-2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldehído (7) | 92 |

| | |
|---|-----|
| 2.1.3 Hidrocianación de (S)-2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldehído (7) | 99 |
| 2.1.4 Interpretación del curso estereoquímico de la reacción de hidrocianación | 104 |
| 2.1.5 Reacción de sililación de (S)-2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldehído (7) | 107 |
| 2.1.6 Hidrocianación de (S)-1-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]etanona (20) | 110 |
| 2.2 ADICIÓN NUCLEOFÍLICA ESTEREOSELECTIVA DE CIANURO A ENLACES IMÍNICOS | 113 |
| 2.2.1 Antecedentes | 113 |
| 2.2.2 Síntesis de sulfinilbenzaldiminas de partida | 124 |
| 2.2.3 Hidrocianación de sulfinilbenzaldiminas | 129 |
| 2.2.4 Transformación de α -aminonitrilos. Hidrólisis y desulfinilación | 138 |
| 2.2.5 Hidrocianación de Cetiminas | 142 |
| 2.3 PARTE EXPERIMENTAL | 144 |
| 2.3.1 Adición nucleofílica estereoselectiva de cianuro a enlaces carbonílicos | 144 |
| 2.3.1.1 Síntesis de (S)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benzaldehído (7). Productos intermedios | 144 |
| 2.3.1.2 Reacción de hidrocianación de (S)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benzaldehído (7). Procedimiento general | 152 |
| 2.3.1.3 Productos derivados de sulfinilcianhidrinas. Correlación química | 154 |
| 2.3.1.4 Reacción de sililación de (S)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)benzaldehído (7). | 155 |

| | |
|--|-----|
| Procedimiento general | |
| 2.3.1.5 Desprotección de [2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]-sililoxiacetonitrilos | 159 |
| 2.3.1.6 Síntesis de (<i>S</i>)-1-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]etanona (20). Productos intermedios | 160 |
| 2.3.2 Adición nucleofílica estereoselectiva de cianuro a enlaces imínicos | 163 |
| 2.3.2.1 Síntesis de 2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldiminas. Prodedimiento general (Método A) | 163 |
| 2.3.2.2 Síntesis de 2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldiminas. Prodedimiento general (Método B) | 167 |
| 2.3.2.3 Síntesis de 2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldiminas. Procedimiento general (Método C) | 168 |
| 2.3.2.4 Síntesis de la oxima de 2- <i>p</i> -tolilsulfinilbenzaldehído (37). Prodedimiento general (Método D) | 176 |
| 2.3.2.4 Síntesis de α -aminonitrilos. Procedimientos generales | 171 |
| 2.3.2.6 Correlación química <i>N</i> -bencilaminonitrilo 31a + 31b con (<i>R</i>)-2-(bencilamino)-2-fenilacetamida | 179 |
| 2.4 BIBLIOGRAFÍA | 183 |
| CAPÍTULO 3: SÍNTESIS ASIMETRICA DE CIANHIDRINAS Y α-AMINONITRILOS TERCIARIOS | 195 |
| 3.1 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANHIDRINAS TERCIARIAS | 197 |

| | |
|--|-----|
| 3.1.1 Antecedentes | 197 |
| 3.1.2 Síntesis de cianhidrinas terciarias a partir de [2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil](sililoxi)acetonitrilos 14-16 | 214 |
| 3.1.3 Determinación de la configuración absoluta de las cianhidrinas terciarias | 226 |
| 3.1.4 Curso estereoquímico de la reacción del anión de [2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]sililoxiacetonitrilos | 227 |
| 3.1.5 Reacción de desulfinilación de las cianhidrinas terciarias | 233 |
| 3.2 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α -AMINONITRILOS TERCARIOS | 239 |
| 3.2.1 Antecedentes | 239 |
| 3.2.2 Síntesis de α -aminonitrilos terciarios a partir de amino[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos | 245 |
| 3.2.3 Reacción de desulfinilación de α -aminonitrilos terciarios | 253 |
| 3.2.4 Curso estereoquímico de la reacción. Propuesta mecanística | 257 |
| 3.3 PARTE EXPERIMENTAL | 269 |
| 3.3.1 Síntesis de cianhidrinas terciarias a partir de [2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil](sililoxi)acetonitrilo 14-16 . Procedimiento general | 269 |
| 3.3.1.1 Productos obtenidos en la reacción del anión de [2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil](sililoxi)acetonitrilo 14-16 . | 270 |
| 3.3.1.2 Reacción de desulfinilación de cianhidrinas terciarias | 281 |

| | |
|--|---------|
| 3.3.2 Síntesis de α -aminonitrilos terciarios a partir de bencilamino[(2- <i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos. Procedimiento general | 284 |
| 3.3.2.1 Productos obtenidos en la reacción del anión de amino[(2- <i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos. | 285 |
| 3.3.2.2 Reacción de desulfinilación de α -aminonitrilos terciarios | 296 |
| 3.3.2.3 Reacciones de hidrólisis de [2 <i>S</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]-2-(Bencilamino)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (57) | 297 |
| 3.3.2.4 Reacción de desulfinilación de α -aminoamidas 70a y 70b | 299 |
| 3.3 BIBLIOGRAFÍA | 301 |
| CAPÍTULO 4: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE FENILACETONITRILOS TERCARIOS Y CUATERNARIOS | 309 |
| 4.1 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE FENILACETONITRILOS TERCARIOS Y CUATERNARIOS | 311 |
| 4.1.1 Antecedentes | 311 |
| 4.1.2 Síntesis del producto de partida (<i>S</i>)-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (75) | 320 |
| 4.1.3 Síntesis de 2-alkil-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos 76,78,80-84 | 323 |
| 4.1.4 Síntesis de 2,2-dialquil-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo | 327 |
| 4.1.5 Reacción de desulfinilación y correlación química | 340 |

| | |
|--|-----|
| 4.1.6 Propuesta mecanística | 343 |
| 4.2 PARTE EXPERIMENTAL | 353 |
| 4.2.1 Reacción de alquilación de [(2- <i>p</i> -tolilsulfinil)fenil] acetonitrilo (75) | 353 |
| 4.3.1.1 Síntesis de [(2- <i>p</i> -tolilsulfinil)fenil] acetonitrilo (75) | 353 |
| 4.2.1.2 Alquilación de (S)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos. Procedimiento general | 355 |
| 4.2.1.3 Alquilación de (S)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos 2- alquilsustituidos. Procedimiento general | 362 |
| 4.2.2 Hidrólisis básica de (S)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]aceto nitrilos cuaternarios. Procedimiento general | 390 |
| 4.2.3 Desulfinilación de 2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]acetamidas. Procedimiento general | 392 |
| 4.2.4 Hidrólisis ácida de fenilacetamidas. Procedimiento general | 394 |
| 4.3 BIBLIOGRAFÍA | 395 |
| CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES | 399 |
| CAPÍTULO 6: PARTE EXPERIMENTAL | 405 |
| 6.1 MATERIALES Y MÉTODOS GENERALES | 407 |
| 6.1.1 Disolventes y reactivos | 407 |
| 6.1.2 Técnicas y aparatos | 408 |

| | |
|--|-----|
| 6.1.3 Métodos computacionales | 410 |
| ANEXOS | 411 |
| ANEXO 1. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X | 413 |
| A.1.1 [2 <i>R</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]-2-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)fenil-[4-(trifluorometil)bencil amino]acetonitrilo (32 b) | 413 |
| A.1.2 [2 <i>S</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]- <i>N</i> -{Ciano[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]metil}- <i>p</i> -tolueno sulfonamida (36a). | 422 |
| A.1.3 2-(benzilimino)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfenil)fenil]acetamide (39) | 430 |
| A.1.4 [2 <i>S</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]-3-(<i>N,N</i> -Dimetilamino)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]-2-(triisopropylsililoxi)propanonitrilo (46a) | 439 |
| A.1.5 [2 <i>R</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]-2-[2-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]propano nitrilo (47b) | 447 |
| A.1.6 [2 <i>S</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]-3-Fenil-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]-2-(triisopropilsililoxi) propanonitrilo (49a) | 459 |
| A.1.7 [2 <i>S</i> ,(<i>S</i>) <i>S</i>]-2-(Bencilamino)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (58) | 471 |
| ANEXO 2. INDICE DE COMPUESTOS | 488 |

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1 INTRODUCCIÓN

1.1.1 Síntesis asimétrica. Perfil histórico e interés social.

La síntesis asimétrica constituye actualmente una de las áreas más importantes dentro de la química orgánica sintética, lo que queda demostrado por el gran número de artículos, revistas y grupos de investigación que se dedican a este tema. Este interés proviene del reconocimiento general de las diferentes interacciones de los sistemas vivos con ambos enantiómeros de una molécula quiral como resultado de sus relaciones diastereoisoméricas.

Ya en 1807 se comprobó que el ácido L-(+)- α -hidroxipropiónico (ácido láctico), aislado de tejidos musculares, exhibía valor de rotación óptica de igual magnitud pero de signo opuesto al mostrado por el mismo ácido aislado de la leche unos treinta años antes. En 1858, L. Pasteur comprobó que cuando una muestra racémica de (\pm)-ácido tartárico era suministrada al hongo *Penicillium glaucum*, éste sólo consumía la mitad de la cantidad suministrada (el correspondiente a uno de los enantiómeros) mientras que el resto se recuperaba inalterado. Estos hechos sólo pudieron ser comprendidos cuando Le Bel¹ y Van't Hoff² propusieron la disposición tetraédrica tridimensional de los cuatro sustituyentes diferentes de un carbono, capaz de generar dos isómeros que presentan entre sí una relación de imagen especular.

La importancia de este fenómeno adquiere dimensión social con la tragedia provocada en la década de los años 50 con la comercialización de la

¹ J. A. Le Bel *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 22, 337.

² J. H. Van't Hoff *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 23, 295.

Talidomida³ (Figura 1.1). Este fármaco, prescrito como calmante de las náuseas de los primeros meses de embarazo, se comercializó en su forma racémica. Desgraciadamente el enantiómero de configuración *S* resultó ser un potente agente teratogénico, que provocó malformaciones en miles de recién nacidos. De hecho, aunque se hubiera empleado el enantiómero *R* puro, también se habrían detectado estos problemas, ya que ambos se interconvierten en las condiciones fisiológicas.

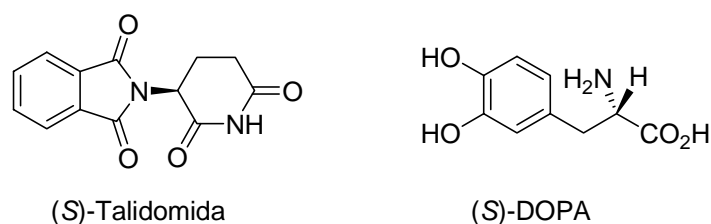


Figura 1.1

La alarma social provocada por este medicamento determinó que responsables de sanidad de muchos países obligaran a realizar controles estrictos de algunos medicamentos antes de su comercialización, llegándose a la situación actual donde la legislación establece que todos los fármacos de naturaleza quiral deben ser preparados y estudiados en sus formas enantioméricas puras, con el fin de evaluar su actividad de manera individual. Este hecho es probablemente uno de los factores determinantes del gran desarrollo que ha experimentado la síntesis asimétrica en las últimas décadas.

Resulta también interesante el caso de la DOPA (Figura 1.1), empleada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El fármaco activo es el compuesto aquiral dopamina (resultante de la descarboxilación de DOPA) que no puede

³ G. Blaschke, H. P. Kraft, H. Markgraf *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2318.

atravesar la barrera hematoencefálica para alcanzar su lugar de actuación. El pro-fármaco DOPA sí puede hacerlo, siendo a continuación descarboxilado por acción de la enzima dopamina descarboxilasa. Sin embargo, este enzima es específico y sólo actúa sobre el enantiómero (-)-(*S*)-DOPA dejando inalterado al enantiómero (+)-(*R*). Por ello, es esencial administrar exclusivamente el enantiómero *S* puro del DOPA ya que, de no ser así, se produciría una acumulación de (+)-(*R*)-DOPA en el organismo, no metabolizada por los enzimas presentes, que podría llegar a ser peligrosa

Se conocen ejemplos de muchos compuestos quirales en que los dos enantiómeros presentan actividades biológicas completamente distintas. El (-)-(*S*)-propanolol (*Figura 1.2*) comenzó a utilizarse en la década de 1960 como β -bloqueante en el tratamiento de enfermedades cardíacas. Sin embargo, el enantiómero (+)-(*R*)-propanolol actúa como anticonceptivo, por lo que la pureza enantiomérica resulta obviamente esencial para su uso clínico.

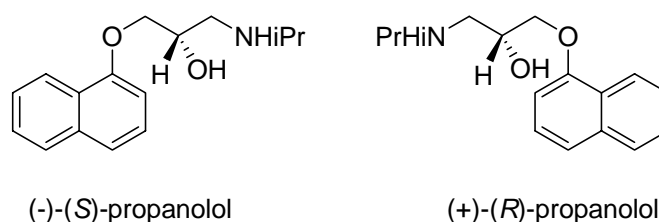


Figura 1.2

Incluso cuando uno de los enantiómeros resulta inocuo sigue siendo deseable sintetizar y utilizar el compuesto activo en su forma pura. La principal razón es económica, ya que la síntesis de isómeros inactivos representa un derroche de sustratos de partida y de reactivos. Incluso un método asimétrico costoso puede justificarse si proporciona exclusivamente el estereoisómero

activo. La segunda razón, que está cobrando cada vez mayor importancia, puede denominarse “ambiental”. Aunque los estereoisómeros inactivos aparentemente puedan resultar inertes a corto plazo, a menos que sean biodegradables de forma rápida y segura, existe un riesgo de efectos no deseados a largo plazo. En el campo de los insecticidas, estas consideraciones resultan fundamentales por el impacto medioambiental que genera, que se ve minimizado cuando solo se emplean los isómeros activos. Así, para el insecticida *deltamentrin*⁴ existen ocho posibles estereoisómeros de los cuales sólo el representado en la *Figura 1.3* es activo y fotoestable.

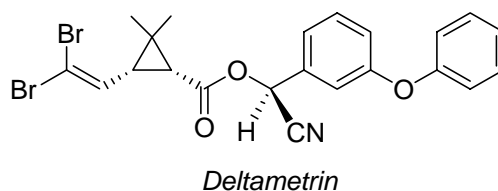


Figura 1.3

1.1.2 Estrategias fundamentales en síntesis asimétrica.

El primero, y todavía más utilizado a nivel industrial, de los métodos encontrados para obtener compuestos enantioméricamente puros es la resolución de racémicos⁵. En su variante más clásica, está basado en la reacción de la mezcla equimolecular de enantiómeros con un compuesto enantioméricamente puro

⁴ J. Martel “*The Development and Manufacture of Pyrethroid Insecticides*”; en “*Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*”; A. N. Collins, G. N. Shedrake, J. Crosby (Eds.); Wiley, Chichester, UK, 1992, Cap 4.

(agente de resolución), habitualmente obtenido de fuentes naturales, con lo que se forma una mezcla de diastereoisómeros que, tras separarse por técnicas convencionales (cristalización, cromatografía, etc.), se transforman independientemente en los enantiómeros del producto original.

Los principales avances en esta metodología se han orientado en dos sentidos diferentes. Por una parte, en la puesta a punto de técnicas de separación quirál, tales como los distintos tipos de cromatografía sobre fases enantioméricamente puras, que al interaccionar diferencialmente con cada enantiómero, permiten su separación sin necesidad de llevar a cabo la transformación química del racémico, haciendo innecesaria la regeneración final de los enantiómeros. Su principal inconveniente radica en el precio, por lo que su empleo suele estar limitado a la separación de cantidades moderadas de producto.

La segunda mejora sustancial emana del uso de agentes de resolución⁶ que exhiben una velocidad de reacción muy diferente con cada enantiómero, lo que permite, en los casos óptimos, transformar químicamente solo uno de ellos. La separación es ahora mucho más fácil ya que la mezcla de reacción esta constituida por dos productos químicamente diferentes y, sólo cuando el enantiómero de nuestro interés sea el que se ha transformado, será necesaria su regeneración al final del proceso. Estos métodos de resolución cinética, han

⁵ a) “*Stereochemistry of organic compound*”; E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander (Ed.); Wiley, New York, 1994; b) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 343, 5 y referencias citadas.

⁶ a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen “*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*”; Krieger Pub Co, 1994; b) K. Kinbara *Synlett*, **2005**, 732; c) E. Fogassy, M. Nogradi, E. Palovics, J. Schindler *Synthesis*, **2006**, 1555.

encontrado su mayor y mejor expresión en el uso de enzimas como agentes de resolución.

Todos los métodos comentados poseen como inconveniente genérico el límite del 50% de rendimiento en el enantiómero de interés, que sólo puede ser alcanzado cuando la eficacia de todas las operaciones realizadas durante el proceso es total. No obstante, la desaparición de esta barrera ha sido posible mediante el empleo de métodos de resolución cinética dinámica⁷, basados en la combinación de una resolución cinética eficaz con una racemización *in situ* (provocada por el propio agente de resolución o por otro reactivo añadido) que transcurre a velocidad superior a la de la reacción implicada en la transformación de los enantiómeros que determina su resolución. Desgraciadamente, no son demasiados los métodos de resolución cinética dinámica efectiva que se conocen, por lo que su significación, en el panorama global de la preparación de compuestos enantioméricamente puros, no es demasiado relevante en la actualidad. Aunque formalmente estos métodos han de considerarse entre los que permiten la resolución de racémicos, también pueden englobarse entre los métodos de síntesis asimétrica, que comentaremos brevemente a continuación, por cuanto implican transformaciones que conducen a compuestos en que la proporción de enantiómeros es distinta.

Junto a los métodos de resolución, la forma más frecuente de abordar el problema de la preparación de compuestos enantioméricamente puros es la síntesis asimétrica. En ella se engloban aquellos procedimientos que permiten la generación de una proporción diferente las dos configuraciones posibles de un centro estereogénico (o cualquier otro elemento de quiralidad). Los sustratos

⁷ a) R. S. Ward *Tetrahedron: Asymmetric* **1995**, 6, 1608; b) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36; c) S. Caddick, K. Jenkins *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 447; d) H.

obtenidos, al no ser racémicos, poseen actividad óptica. Dos son los requisitos fundamentales de los procesos de síntesis asimétrica: a) que las reacciones implicadas sean estereoselectivas, es decir, que den lugar a estereoisómeros en distinta proporción debido a razones estéricas o electrónicas que emanan de sus propios mecanismos; b) que en ellas intervenga algún componente (reactivo, sustrato, catalizador, disolvente, etc.) quiral no racémico. Estos requisitos derivan de la necesidad impuesta por la cinética química de que para conseguir velocidades de formación diferentes para las distintas configuraciones posibles sean necesarios estados de transición diastereoméricos, de distinto contenido energético. Cuanto mayor sea la diferencia entre las energías de estos estados de transición, mayor será la estereoselectividad del proceso.

Sin intención de abundar mas en estos principios básicos que se pueden encontrar detallados en cualquier tratado básico de síntesis asimétrica, del segundo de los requisitos mencionados se deduce fácilmente que existen varias alternativas para conseguir compuestos enantioméricamente puros.

La primera implica la utilización de reacciones estereoselectivas sobre sustratos quirales no racémicos. Dado el elevado número de sustancias naturales que cumplen este requisito, ("pool chiral") se han realizado muchas transformaciones de interés, las cuales constituyeron los cimientos de la síntesis asimétrica. Sus limitaciones derivan de que la variedad estructural requerida actualmente para acceder a compuestos requeridos por la tecnología es tan grande, que no existen fuentes naturales capaces de actuar como precursores de todas ellas. No obstante, hoy en día continúan utilizándose en síntesis totales de productos complejos cuando existen intermedios avanzados de dicha síntesis que

Stecher, K. Faber *Synthesis* **1997**, 1; e) M. J. Kim, Y. Ahn, J. Park *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 578; f) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247.

pertenecen al “*pool chiral*” o pueden obtenerse fácilmente a partir de los productos que le integran.

La segunda alternativa implica la utilización de reactivos enantioméricamente puros⁸ frente a sustratos que no lo son. Formalmente, el potencial de esta metodología podría ser tan elevado como el de la anterior, pero la relativa escasez de reactivos que reúnen estas características, junto con su habitualmente elevado precio, que en ocasiones constituye el principal handicap para su utilización, al menos a nivel industrial, son los principales factores limitantes de su utilización en el campo de la síntesis asimétrica.

La tercera alternativa es la que utiliza catalizadores quirales⁹. Formalmente es la más atractiva por cuanto podría ser aplicada a cualquier reacción de la química orgánica convencional que se realizara en presencia de catalizadores. Sus principales limitaciones radican en la puesta a punto de catalizadores capaces de actuar sobre cualquier tipo de proceso, lo que ha estado lastrado por el desconocimiento de la mayor parte de los mecanismos de los procesos catalíticos. No obstante, el hecho de que desde el punto de vista industrial constituya la alternativa más interesante, ya que el precio no suele ser ningún problema (se emplean cantidades generalmente subestequiométricas que pueden recuperarse y reutilizarse) y el número de etapas no se aumenta, ha propiciado un espectacular desarrollo que se traduce en que, actualmente, sea a la que se dedica un mayor esfuerzo de investigación en Síntesis Asimétrica, centrando el contenido de al menos el 50% de los artículos que se publican en este campo. Todos estos esfuerzos, muchos de ellos dedicados al estudio indiscriminado de catalizadores y reacciones basados en criterios de “*trial and*

⁸ “*Handbook of Organic Reagents: Set II, Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*”; L. A. Paquette (Ed.); Wiley 2005.

error” han proporcionado extraordinarios avances cuantitativos, lo que a su vez han hecho posible profundizar en el conocimiento de los mecanismos catalíticos que han favorecido la planificación de experiencias y acelerado el ritmo de los descubrimientos. La química de los metales de transición, que ha constituido el principal motor de estos avances, con el diseño de catalizadores portadores de estos metales, está siendo eficazmente complementada y, en ocasiones, superada por los más recientes métodos de organocatálisis¹⁰.

Finalmente, existe una cuarta alternativa que si bien no puede considerarse independiente de la primera, por utilizar sustratos enantioméricamente enriquecidos como productos de partida, constituye una variante que ha alcanzado un protagonismo extraordinario, llegando a ser durante algún tiempo la más utilizada en el diseño de reacciones de síntesis asimétrica y compartiendo protagonismo en la actualidad con el uso de los catalizadores quirales. Se trata del método de la inducción quiral. Consiste en convertir un sustrato aquiral en un derivado quiral no racémico mediante la incorporación de un agrupamiento conteniendo centros estereogénicos en alto grado de pureza óptica, denominado inductor o auxiliar quiral¹¹. Aparte de cambiar las propiedades quirales del sustrato, la misión del auxiliar radica en potenciar el control de la estereoselectividad de las reacciones de síntesis asimétrica que serán aplicadas a dicho derivado y que resultarán en la formación de proporciones diferentes de las dos configuraciones posibles de cada centro estereogénico creado. Conseguido este propósito, el auxiliar ha de ser eliminado

⁹ “*Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*”; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.); Springer-Verlag, New York, Inc. 1999.

¹⁰ a) “*Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis–*”; A. Berkessel, H. Grogger (Eds.); Wiley-VCH 2005; b) “*Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*”; P. I. Dalko (Ed.), Wiley-VCH 2007.

regenerándose el producto con una proporción diferente de las dos configuraciones posibles. Sus desventajas, respecto al método de la catálisis quiral, derivan de la necesidad de alargar la secuencia sintética en dos etapas, las necesarias para introducir y eliminar el auxiliar, lo que redundaría en tiempo y dinero. No obstante, también presenta algunas ventajas, que son las que justifican su alto grado de implantación. La primera deriva de la variedad estructural de los auxiliares disponibles, lo que permite realizar su eyección a tenor de la transformación asimétrica que se pretende realizar sobre el sustrato (en este sentido ofrece más alternativas que los catalizadores para resolver problemas concretos) o de la facilidad con que pueda introducirse y eliminarse (minimizando así, las desventajas antes indicadas). La segunda y más importante, radica en que siempre suele ser posible acceder a los enantiómeros puros porque las transformaciones asimétricas, en caso de que la estereoselectividad no sea completa, conducen a mezclas de diastereoisómeros cuya separación es siempre potencialmente viable. Esto será analizado con más detalle en el apartado siguiente.

1.1.3 El grupo sulfinilo como auxiliar quiral.

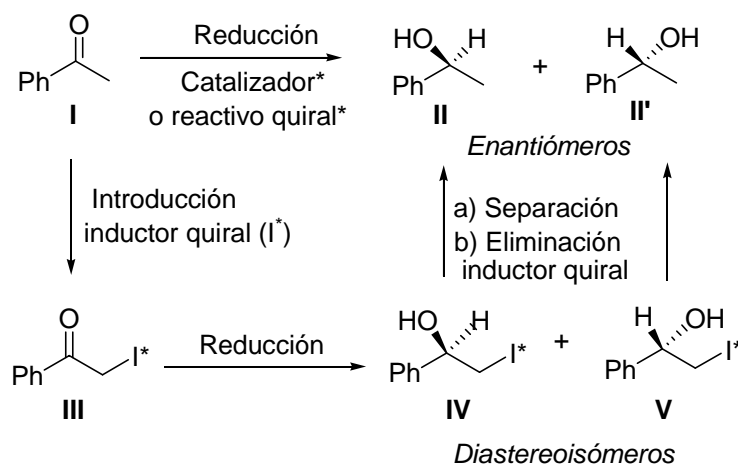
Para entender las razones que han encumbrado al sulfóxido como uno de los mejores inductores quirales, basta considerar el papel de cualquier auxiliar en la creación de un centro quiral¹². La aplicación de esta metodología requiere introducir el auxiliar quiral en la molécula en estudio, realizar la transformación

¹¹ “*Compendium of Chiral Auxiliary Applications*”; G. Roos (Ed.); Elsevier-Academic Press Inc., U.S. 2001.

¹² I. Fernandez, N. Khar *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.

deseada en su presencia y, finalmente, eliminar el auxiliar quiral. Analicemos la situación en un caso sencillo de reducción de un grupo carbonilo (*Esquema 1.1*).

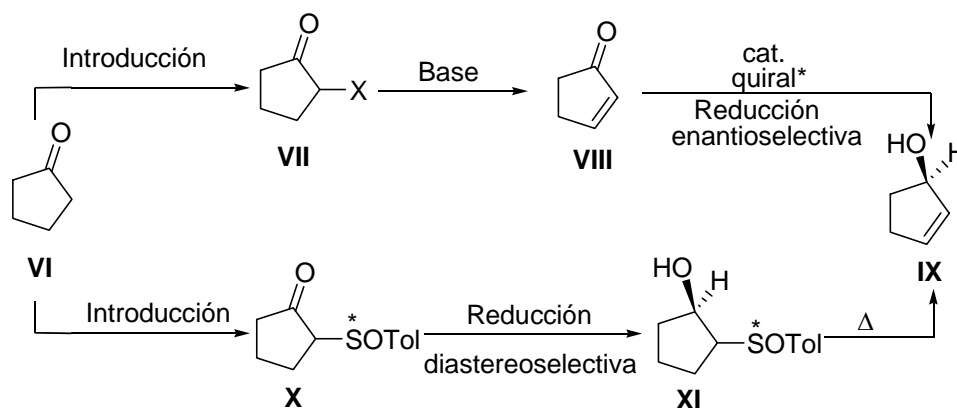
Como en el caso de los catalizadores, la eficacia de un inductor se reflejará en el exceso enantiomérico del producto (*Esquema 1.1*, relación entre **II** y **II'**). A primera vista podría concluirse que la vía de la inducción quiral en un método que no puede competir con el de la catálisis quiral, siendo la única razón de que todavía se use el hecho de disponer de un número todavía limitado de catalizadores efectivos. Esta conclusión apresurada se obtiene de considerar que su utilización supone incrementar en dos etapas de síntesis el plan sintético global. Si bien esta desventaja existe, lo que impone que un buen inductor quiral deba poder introducirse y eliminarse en condiciones diversas y con muy buenos rendimientos, el uso de esta estrategia presenta una ventaja respecto de los catalizadores, la posibilidad de separar los diastereoisómeros (*Esquema 1.1*, **IV** y **V**) antes de la eliminación del inductor, lo que suele permitir obtener enantiómeros ópticamente puros.



Esquema 1.1

Por ello, sólo cuando los excesos enantioméricos son muy elevados utilizando métodos catalíticos, los basados en auxiliares quirales no son competitivos, pero en el resto de los casos pueden constituir la mejor alternativa para obtener productos enantioméricamente puros.

Ante esta situación, existe otra posibilidad de incrementar aún más la utilidad de los auxiliares quirales. Este consiste en darles una función adicional a la de controlar la estereoselectividad del proceso asimétrico, como es la de promover transformaciones adiciones del sustrato requeridas en el plan sintético de la molécula objetivo. En estas condiciones las etapas de introducción del auxiliar y su desaparición dejan de ser superfluas, por lo que desaparece la principal desventaja que acompaña a los auxiliares quirales. En este sentido los mejores auxiliares son aquéllos que poseen una versatilidad química tan amplia que puedan encontrar fácil acomodo en un diseño sintético para conseguir las modificaciones estructurales deseadas. Un ejemplo, en el que interviene el sulfóxido, sería la formación de un alcohol alílico enantioméricamente puro **IX** a partir de la cetona **VI** (*Esquema 1.2*). Como puede verse, el plan sintético implica la reducción del carbonilo y la creación de un doble enlace, lo que requiere de tres etapas de síntesis, tanto si se emplean catalizadores quirales como si se emplea el sulfinilo como inductor quiral.



Esquema 1.2

A la vista del planteamiento anterior, resulta fácil comprender las razones que hacen del sulfóxido un excelente inductor quiral¹³. En primer lugar existen numerosos métodos de gran eficacia para introducir el grupo sulfinilo en una molécula orgánica¹⁴. Por otra parte, su eliminación también puede hacerse en formas distintas, pudiendo aprovecharse su versatilidad química para conseguir reacciones en que su eliminación transcurra con formación de otros grupos funcionales¹⁵. Finalmente, su eficacia en el control de la estereoselectividad de centros proquirales próximos y la diversidad de mecanismos de actuación a

¹³ a) Para ver una revisión exhaustiva de auxiliares quirales, véase: F. L. Eliel en “*Asymmetric Synthesis*”; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc. London 1983; vol 2, p. 125-155.

¹⁴ a) K. K. Andersen, en “*The Chemist of Sulfones and Sulfoxides*”; Eds. S. Patai, Z. Rapoport, C. J. M. Stirling, John Wiley & Sons, New York, 1988, capítulo 3, p. 55-94; b) I. Fernández, N. Khair, F. Alcudia *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789; c) G. Solladié, M. C. Carreño en “*Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*”; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995, 95, 1717-1760; d) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman *J. Am. Chem.* **1997**, 119, 9913; e) M. Cappelletti, M. Annunziata, C. Cardenichio, F. Naso, G. Spina, P. Torlorella *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5933; f) J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. Aranda, M. Zarzuelo *Org. Lett.* **2003**, 4, 75.

¹⁵ a) P. Caubère, P. Coutrot en “*Comprehensive Organic Synthesis*”; B. M. Trost, I. Fleming, (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, p. 835; b) D. R. Buckle, I. L. Pinto en “*Comprehensive Organic Synthesis*”; B. M. Trost, I. Fleming, (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 124; c) M. Kennedy, M. A. McKervy en “*Comprehensive Organic Synthesis*”; B. M. Trost, I. Fleming, (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 193; d) R. Brückner en “*Comprehensive Organic Synthesis*”; B. M. Trost, I. Fleming (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, p. 899.

través de los cuales puede ejercer su función, permiten su aplicación a reacciones de índole muy diversa con elevados excesos diastereoméricos.

La notable eficacia como inductor quiral (*Figura 1.4*) está basada en la distinta naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes del átomo de azufre, y en su elevada estabilidad configuracional¹⁶. Las notables diferencias estéricas y electrónicas entre el oxígeno, el par de electrones y los dos restos carbonados (R^1 y R^2) suelen provocar fuertes restricciones conformacionales en torno a los enlaces C-S, determinantes de una notable diferenciación (estérica y/o electrónica) de los centros proquirales presentes en las cadenas carbonadas, que constituyen la base de la estereoselectividad.

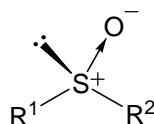


Figura 1.4

Adicionalmente, los pares electrónicos soportados por el azufre y el oxígeno sulfinílico pueden ser utilizados para asociarse con distintos metales, modificando así su volumen estérico. Adicionalmente, cuando en la molécula existen otros centros básicos, los metales pueden formar quelatos a partir de conformaciones que no están favorecidas en su ausencia, y que suelen poseer invertido el sentido de la preferencia en el ataque a las caras proquirales. Esta circunstancia hace posible llevar a cabo síntesis estereodivergentes a partir del mismo sustrato, eligiendo las condiciones experimentales.

¹⁶ a) K. Mislow, J. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319; b) M. Mikolajczyk, J. Drabowicz *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333.

Estas características han determinado el uso del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en reacciones de índole tan diversa como cicloadiciones¹⁷, reducción de β -cetosulfóxidos¹⁸, hidrocianaciones¹⁹, epoxidaciones²⁰, adiciones conjugadas²¹, condensaciones aldólicas²² y reacciones de Heck²³, Pauson-Khand²⁴,

¹⁷ a) Y. Arai, T. Koizumi *Sulfur Rep.* **1993**, *15*, 41; b) J. L. García Ruano, A. Esteban Gamboa, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez M. I. López-Solera *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3324; c) J. L. García Ruano, M. B. Cid en “*Topics in Current Chemistry*”; P. C. B. Page Ed., Springer: Berlín, 1999, vol. 204, p. 1; d) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 453; e) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto *ARKIVOC*, **2002**, *4*, 79; f) F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3683; g) J. L. García Ruano, L. González Gutiérrez, A. M. Martín Castro, F. Yuste *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2003; h) A. M. Montaña, P. M. Grima *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 4769; i) J. L. García Ruano, C. Alemparte, F. R. Clemente, L. González Gutiérrez, R. Gordillo, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7169; j) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4315; k) J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522; l) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013; m) J. L. García Ruano, C. Alemparte *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1405; n) M. Ordóñez, V. Guerreiro de la Rosa, F. Alcudia, J. M. Llera *Tetrahedron* **2004**, *60*, 871; o) R. Fernández de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, A. Viso *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136.

¹⁸ a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. M. Martín, C. Pedregal, J. H. Rodríguez, A. Rubio, J. Sánchez, G. Solladié *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120; b) G. Solladié *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 443; c) G. Hanquet, X. J. Salom-Roig, S. Lanners, L. Gressot-Kempf, G. Solladié *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1291; d) S. Nakamura, J. Nakayama, T. Toru *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5766; e) M. C. Carreño, R. Des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779; f) M. C. Carreño, R. Des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié *Org. Lett.* **2004**, *6*, 297; g) J. L. Ruano García, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796.

¹⁹ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **2000**, *4*, 261; b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2507; c) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Org. Lett.* **2002**, *4*, 55; d) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245.

²⁰ a) R. Fernández de la Pradilla, A. Viso *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **1998**, *2*, 343; b) R. Fernández de la Pradilla, M. V. Buergo, P. Manzano, C. Montero, J. Priego, A. Viso, F. H. Cano, M. P. Martínez Alcázar *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797; c) R. Fernández de la Pradilla, P. Manzano, C. Montero, J. Priego, M. Martínez-Ripoll, L. A. Martínez-Cruz *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755.

²¹ a) G. H. Posner en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappaport, C. J. M. Stirling Eds., John Wiley & Sons: New York, 1988, p. 823; b) G. H. Posner *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72; c) S. Nakamura, Y. Watanabe, T. Toru *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1758; d) M. C. Carreño, M. Ribagorda, G. H. Posner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2753; e) M. C. Carreño, C. García Luzón, M. Ribagorda *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 6027; f) F. Brebion, B. Delouvire, F. Nájera, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Vaissermann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5342; g) R. Fernández de la Pradilla, A. Viso, S. Castro, J. Fernández, P. Manzano, M. Tortosa *Tetrahedron* **2004**, *60*,

o Suzuki²⁵ etc. De todas estas reacciones, en el apartado siguiente revisaremos brevemente los aspectos más destacados de las reacciones de hidrocianación controladas por el grupo sulfinilo, dada su relación con los objetivos de esta tesis doctoral.

Por otra parte, la mayor parte de las reacciones reseñadas implican que el grupo sulfinilo ocupe posiciones próximas al centro de reacción, lo que aumenta su eficacia en el control de la estereoselectividad aunque, en ocasiones, también plantea problemas. Veamos un caso bastante habitual; la reducción estereodivergente de β -cetosulfóxidos^{18a} con DIBAL y DIBAL/ZnCl₂ permite la obtención de alcoholes enantiómeros una vez eliminado el grupo sulfinilo de los hidroxisulfóxidos diastereoisómeros obtenidos. (*Esquema 1.3*). En los casos en que R = H no existen problemas y por ello, los β -cetosulfóxidos han sido ampliamente usados en la síntesis de los metil carbinoles enantioméricamente puros. Cuando R \neq H, la situación se complica por dos razones, ambas relacionadas con el hecho de que los β -cetosulfóxidos de partida posean dos centros quirales. La primera radica en que su síntesis conduce a mezclas de β -cetosulfóxidos epímeros en C- α ,

8171.

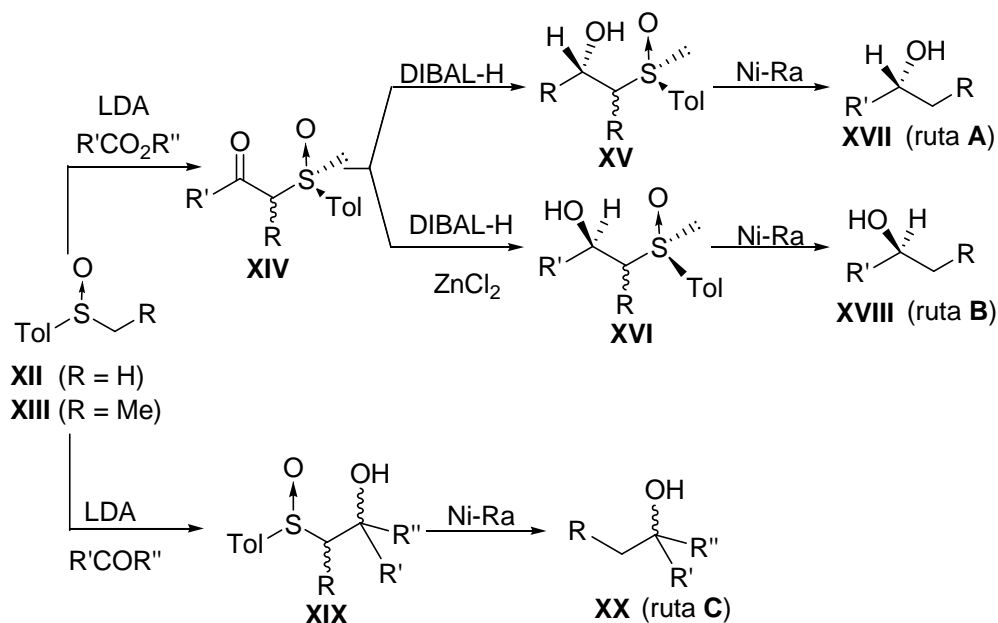
²² a) J. L. García Ruano, D. Barros, M. C. Maestro, R. Araya-Maturana, J. Fischer *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9462; b) J. L. García Ruano, D. Barros, M. C. Maestro, A. M. Z. Slawin, P. C. B. Page *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6027; c) G. Solladié, C. Bauder, E. Arce-Dubois, Y. Pasturel-Jacope *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2923; d) S. Nakamura, Y. Uchiyama, R. Fukinbara, Y. Watanabe, T. Toru *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2381; e) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12297.

²³ a) N. Díaz Buezo, I. Alonso, J. C. Carretero *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129; b) N. Díaz Buezo, O. García Mancheño, J. C. Carretero *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451; c) N. Díaz Buezo, J. C. de la Rosa, J. Priego, I. Alonso, J. C. Carretero *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.

²⁴ a) J. Adrio, J. C. Carretero *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411; b) J. Adrio, J. C. Carretero *Synthesis* **2001**, 1888; c) M. Rodríguez Rivero, J. C. de la Rosa, J. C. Carretero *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992; d) M. Rodríguez Rivero, I. Alonso, J. C. Carretero *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443.

²⁵ a) P.-E. Broutin, F. Colobert *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281; b) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. R. de Arellano, M. Medio-Simón, G. Asensio *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705; c) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. R. de Arellano, M. Medio-Simón, D. Peine, G. Asensio *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8070; d) M. Medio-Simón, C. Mollar, N. Rodríguez, G. Asensio *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4669.

cuya separación es muy difícil, lo que limita seriamente la utilidad sintética del método. La segunda deriva de la competencia en el control de la estereoselectividad ejercida por los dos centros quirales presentes (S y C), que suele determinar la formación de mezclas poco selectivas de alcoholes a partir de al menos uno de los dos cetosulfóxidos diastereoisómeros (aquel en que cada centro favorezca una aproximación del hidruro diferente) tal y como sucede en la ruta **B** del *Esquema 1.3*. Sólo en presencia de ácidos de Lewis, en que el control ejercido por el sulfinilo es netamente predominante, la reacción tienen utilidad sintética, porque se puede aplicar a la mezcla de cetosulfóxidos **XIV**, tal y como se indica en el *Esquema 1.3* (ruta **A**), obteniéndose una mezcla de sólo dos diastereoisómeros **XV** que se transforman por desulfinilación en un único enantiómero **XVII**. Incluso en este caso, el sacrificio de un centro quiral que conlleva la última etapa no resulta conceptualmente elegante. Los intentos de utilización de α -sulfinilcarbaniones como nucleófilos se topaban con problemas equivalentes cuando $R \neq H$, debido a la formación de mezclas de diastereoisómeros **XIX** difíciles de controlar (*Esquema 1.3*, ruta **C**).



Esquema 1.3

Una posible solución a estos problemas consistía en alejar el sulfinilo del centro de reacción, es decir, convertirle en un inductor quiral remoto, campo en que empezamos a trabajar hace algunos años y del que esta tesis constituye una pieza fundamental. Por ello, en los apartados siguientes revisaremos los aspectos generales de la inducción quiral remota y, de manera mas detallada, las aplicaciones de los sulfóxidos en este campo.

1.1.4 Inducción quiral a larga distancia.

Conseguir el control de la estereoselectividad cuando el centro inductor está alejado, es decir, lo que se conoce como estereocontrol remoto (inducción asimétrica 1,n; siendo $n \geq 3$), es considerablemente más difícil que los procesos en

que el inductor esta separado por solo 1 ó 2 enlaces del centro proquiral y el número de estrategias para conseguirlo es más limitado.

Frente a los métodos convencionales empleados en síntesis asimétrica, que habitualmente requieren que el centro de reacción y el elemento de quiralidad estén próximos para conseguir una elevada inducción²⁶, se encuentra la química supramolecular²⁷, que ha demostrado que la información estereoquímica puede ser transmitida a grandes distancias, sin que ello suponga un descenso de eficacia en la transferencia de quiralidad. Los aspectos generales de esta idea, aplicables a cualquier proceso asimétrico, independientemente de la separación entre el centro de reacción y el elemento controlador de la estereoselectividad, se representa en la *Figura 1.5*, donde R* es un elemento quiral y GF el grupo funcional proquiral donde se producirá la reacción de formación del enlace con el reactivo R', en la que se crean el (o los) nuevo(s) centro(s) asimétrico(s).

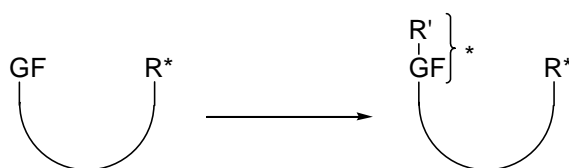


Figura 1.5

Para alcanzar el control estereoquímico sobre posiciones alejadas generalmente se recurre a incorporar sistemas cíclicos entre los fragmentos

²⁶ a) D. Seebach, R. Inwinkefried, T. Weber en “*Modern Synthetic Methods*”; R. Scheffold. Ed., Springer: Berlin, 1986, vol. 4, p. 125; b) “*Asymmetric Synthesis*”; H. Morrison. (Ed.); Academic Press, Orlando, 1983-1985, vols. 1-5.

²⁷ a) J. W. Steed, J. L. Atwood en “*Supramolecular Chemistry*”; Wiley: New York, 1991; b) J.-M. Lehn “*Supramolecular Chemistry*”; VCH: Weinheim, 1995; c) D. Philip, F. G. Stoddart *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155.

portadores de R* y GF, especialmente anillos de seis miembros u otros esqueletos rígidos. El control remoto satisfactorio de la diastereoselectividad en sistemas acíclicos es más difícil de conseguir por su mayor movilidad conformacional.

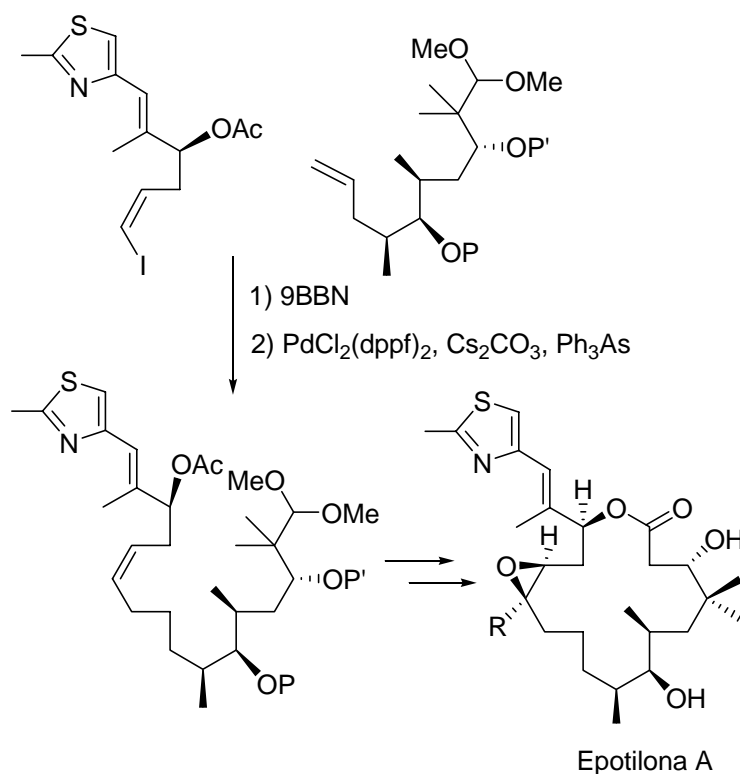
En general son cuatro las estrategias empleadas en síntesis asimétrica que permiten controlar la configuración de centros estereogénicos situados en posiciones remotas en moléculas orgánicas²⁸:

- a) Acoplamiento de fragmentos quirales
- b) Inducción asimétrica controlada por el sustrato
- c) Inducción asimétrica controlada por el reactivo
- d) Transferencia de la quiralidad a través de estados de transición asimétricos

La construcción de centros estereogénicos en posiciones remotas, separadas por un fragmento olefínico, mediante el acoplamiento estereocontrolado de sustratos quirales (*estrategia a*) queda ejemplificada en la etapa clave de la síntesis de la epotilona A, desarrollada por S. J. Danishefsky (*Esquema 1.4*)²⁹.

²⁸ Revisiones bibliográficas sobre inducción a larga distancia: a) H. J. Mitchell, A. Nelson, S. Warren *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1899; b) H. Sailes, A. Whiting. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1785; c) K. Mikami, M. Shimizu, H.-C. Zhang, B. E. Maryanoff *Tetrahedron* **2001**, 57, 2917.

²⁹ A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2801.



Esquema 1.4

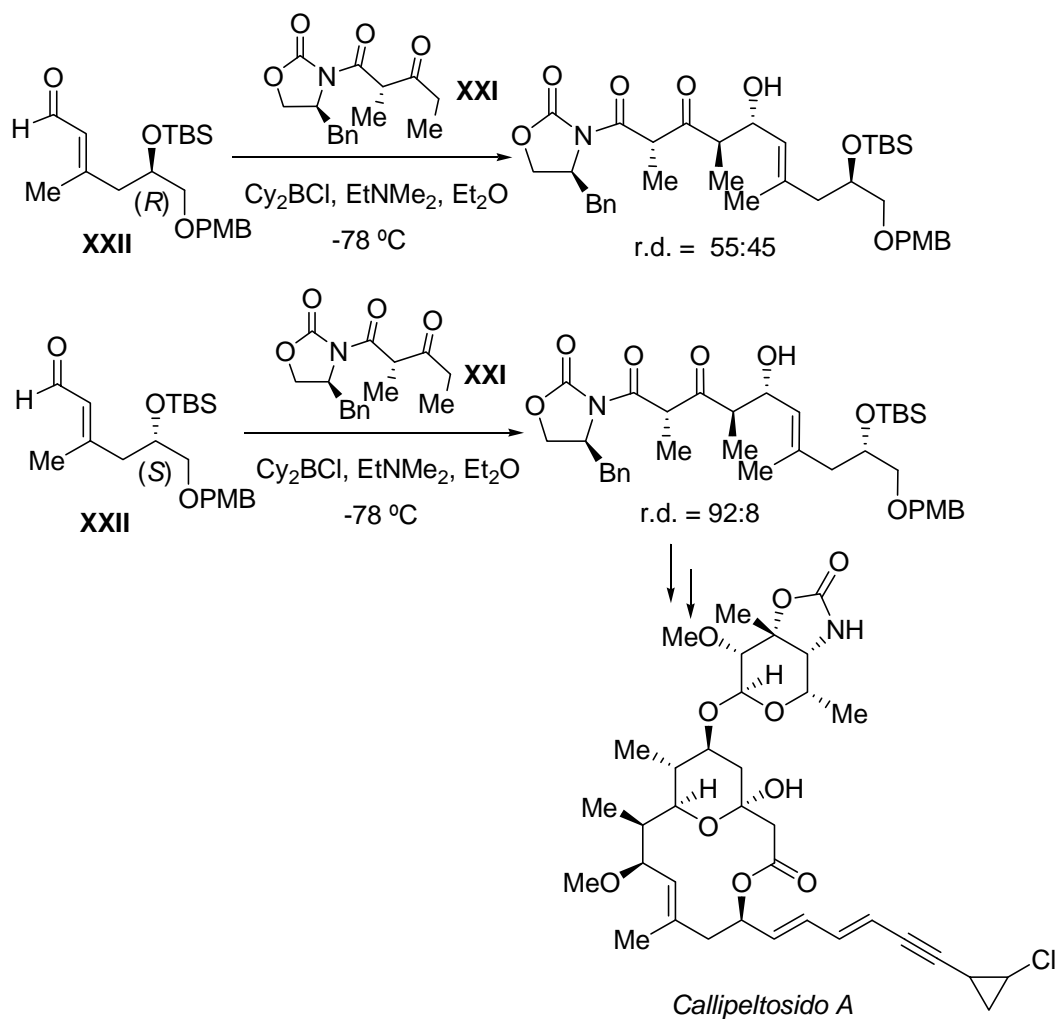
Las estrategias sintéticas desarrolladas con el fin de que la inducción asimétrica sea controlada por el sustrato (*estrategia b*) implican la presencia de un elemento quiral propio de la molécula, o el empleo de auxiliares quirales, que se incorporan al sustrato y, después de cumplir su función, son eliminados para dar lugar a la molécula objetivo. Ambas situaciones quedan descritas esquemáticamente en la *Figura 1.5*. Para que el centro inductor pueda ejercer su estereocontrol es necesario que se encuentre próximo al centro de reacción en el estado de transición, lo que implica el establecimiento de interacciones temporales entre los grupos R^* y GF. Con el fin de establecer estas asociaciones, generalmente basadas en interacciones ácido-base, suele ser necesario que tanto

los grupos R* como los GF presenten centros básicos y que el reactivo y/o el catalizador sean ácidos.

Cualesquiera que sea la naturaleza de estas interacciones, deberán introducir marcadas diferencias estéricas y/o estereoelectrónicas entre las caras estereotópicas del centro proquiral GF, que serán responsables de la estereoselectividad observada en su transformación.

En el contexto de la síntesis enantioselectiva total de *callipeltosido A*, el curso estereoquímico de la reacción aldólica de la β -cetoimida **XXI** quiral con el aldehído portador de un estereocentro secundario sililoxi-sustituido **XXII** en posición remota, es marcadamente dependiente del sentido de la quiralidad de este último centro³⁰. Los resultados obtenidos, que se indican en el (*Esquema 1.5*), son característicos de un proceso de doble inducción quiral, con el “*par consonante (matched)*” constituido por el sustrato y el aldehído de configuración S.

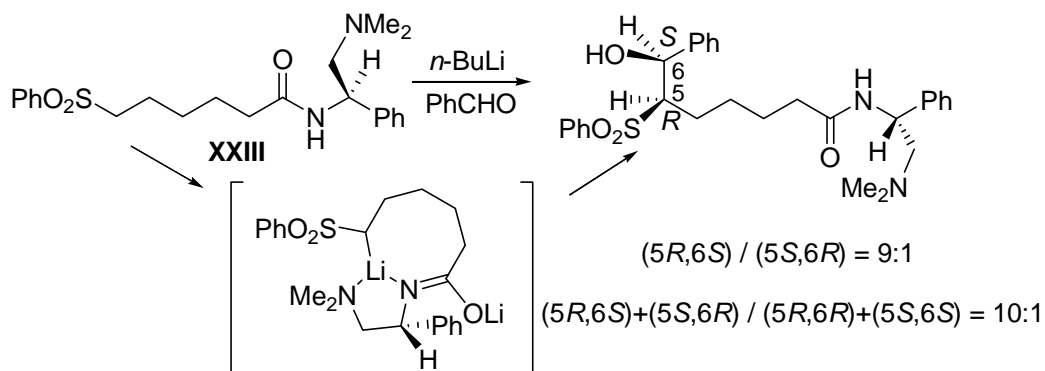
³⁰ D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654.



Esquema 1.5

En muchos de los ejemplos descritos, el inductor quiral remoto es capaz de controlar tanto la regio- como la estereoselectividad de la transformación estudiada mediante la formación de complejos intermedios metálicos. Se trata del “efecto de proximidad inducido por complejación” (CIPE, complex-induced

proximity effect)³¹. Es el caso, entre otros grupos, de las *N*-monoalquilcarboxamidas quirales **XXIII**, capaces de transmitir la información quiral a una distancia de hasta diez enlaces en un proceso altamente diastereoselectivo descrito a través de un intermedio quedado en el que el catión Li^+ (ácido de Lewis) conecta el nitrógeno contiguo al centro quiral del sustrato con el α -sulfonilcarbanión formado (*Esquema 1.6*)³².



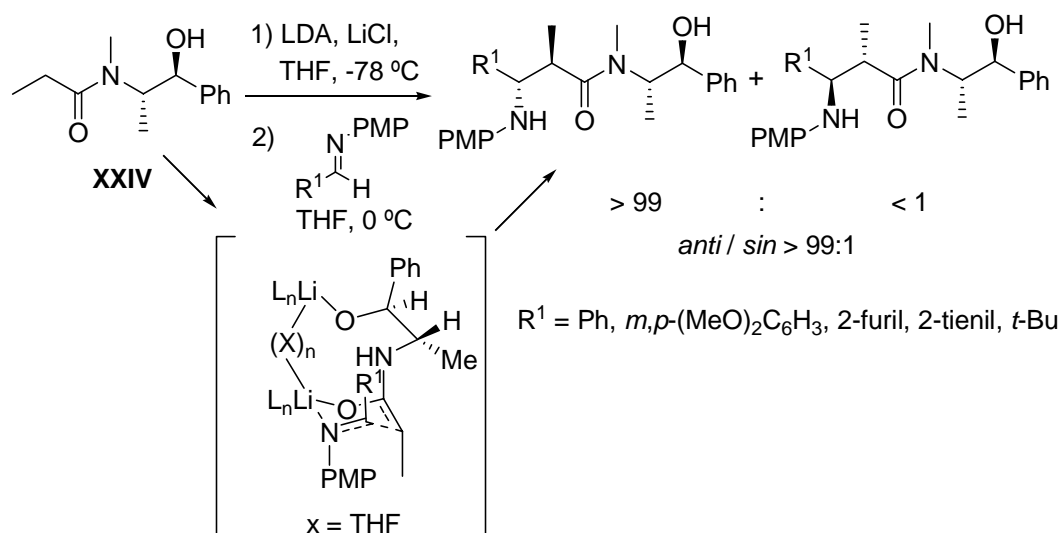
Esquema 1.6

Igualmente interesantes, en cuanto a la transferencia de quiralidad desde posiciones remotas asistidas por complejación metálica, son los ejemplos descritos en relación con el empleo de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina como auxiliar quiral. En este sentido, destaca la síntesis asimétrica de α -metil- β -aminoésteres mediante una reacción de Mannich estereoselectiva (*Esquema 1.7*)³³. Tanto con iminas enolizables como con no enolizables, esta reacción transcurre con estereoselectividades excelentes a través de un estado de transición quelado de seis miembros formado por el enolato de la amida **XXIV** y una imina. Además, se

³¹ a) P. Beak, A. I. Meyers *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356; b) D. R. Anderson, N. C. Faibish, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553; c) K. M. B. Gross, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315; d) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

³² P. Linnane, N. Magnus, P. Magnus *Nature* **1997**, *385*, 799.

propone que el grupo hidroxilo del fragmento de pseudoefedrina se coordina con el reactivo de litio. Los productos obtenidos se transformaron en aminoésteres α,β -disustituidos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos mayores del 99%.

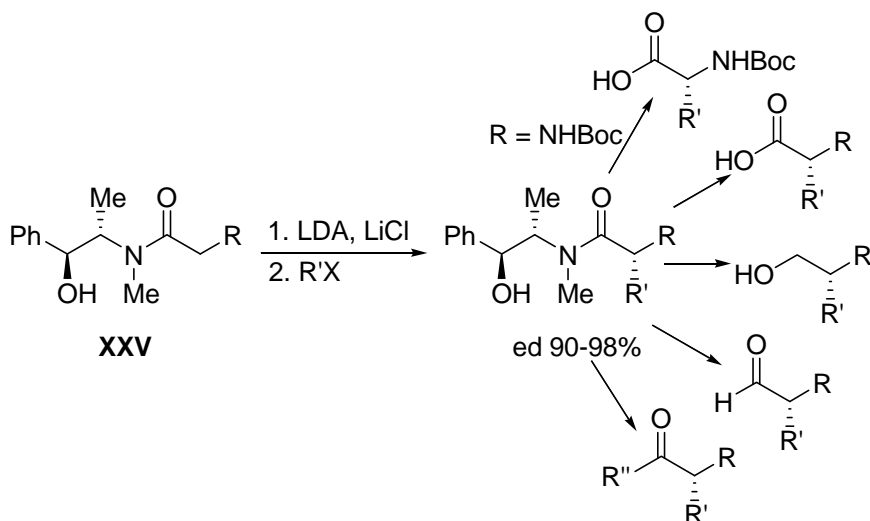


Esquema 1.7

La incorporación al sustrato carboxilo **XXV** de un fragmento de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina ha permitido a A. G. Myers conseguir inducciones 1,4 y 1,5 con excesos diastereoméricos comprendidos entre 90 y 98% en reacciones de alquilación sobre el átomo de carbono en posición α respecto de grupos carboxilo. Se obtienen así precursores de aminoácidos, ácidos carboxílicos, alcoholes, aldehídos y cetonas enantioméricamente enriquecidos (*Esquema 1.8*)³⁴.

³³ J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo *Org. Lett.* **2001**, 3, 773.

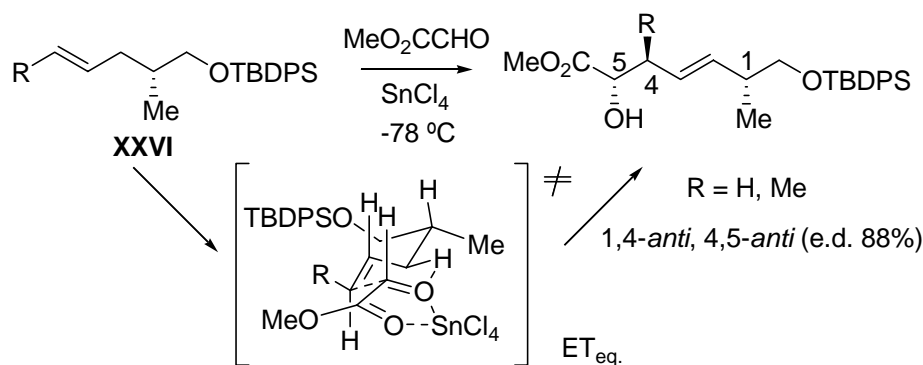
³⁴ a) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. K. Kung *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 656; b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496; c) A. G. Myers, P. Schnider, S. Kwon, D. W. Kung *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3322.



Esquema 1.8

Inducciones asimétricas simultáneas 1,4 y 1,5 se han descrito en reacciones eno-carbónicas a partir de los (*E*)-silil éteres bishomoalílicos quirales **XXVI**. Estos procesos transcurren preferentemente a través del conformero ecuatorial del estado de transición ET_{eq} con el fin de minimizar repulsiones 1,3-diaxiales, lo que conduce preferentemente al diastereoisómero 1,4-*anti*. En ausencia de un grupo alquilo sobre el carbono olefínico, la reacción eno también puede emplearse para controlar la estereoquímica en posición remota conduciendo al diastereoisómero 1,5-*sin* con elevado nivel de inducción asimétrica (*Esquema 1.9*)³⁵. En esta reacción la restricción de la movilidad conformacional del reactivo (glioxalato) por quelación, facilita la evolución a través del estado de transición que conduce al diastereoisómero mayoritario.

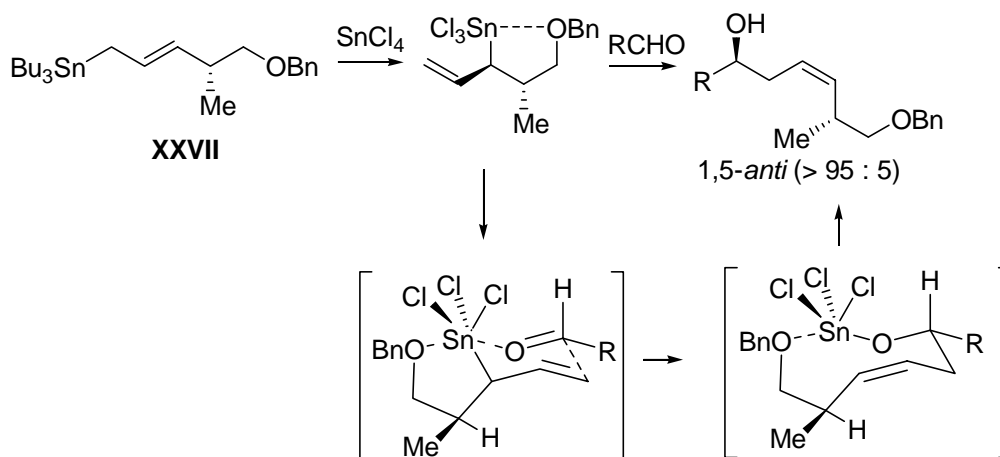
³⁵ M. Shimizu, K. Mikami *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6105.



Esquema 1.9

Asimismo se ha descrito una excelente inducción asimétrica remota en la reacción entre el alilestannano **XXVII** y aldehídos, favorecida por la presencia de un sustituyente homoalil-éter en el estannano. La estereo- y regioselectividad de estas reacciones son consistentes con un mecanismo que implica la transmetalación del alilestannano de partida por el cloruro de estaño(IV) para generar un tricloruro de alilestaño intermedio, en el que la configuración del nuevo centro quiral viene determinada por la disposición *trans* de los sustituyentes vinilo y metilo en el ciclo de cinco miembros. La reacción del tricloruro de alilestaño con un aldehído transcurre a través del estado de transición en el que el sustituyente sobre la posición α con respecto al átomo de estaño adopta la disposición axial con el fin de minimizar interacciones estéricas con los sustituyentes del estaño. Por consiguiente, el centro quiral portador del átomo de estaño en el intermedio cíclico es el que va a determinar la configuración del carbono hidroxílico quiral en el producto, como consecuencia de un proceso de inducción asimétrica 1,5 (*Esquema 1.10*)³⁶.

³⁶ a) A. H. McNeil, E. J. Thomas *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6239; b) J. S. Carey, E. J. Thomas *Synlett* **1992**, 585; c) A. Teerawutgulrag, E. J. Thomas *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2863; d) L. A. Hobson, M. A. Vicent, E. J. Thomas *Chem. Comm.* **1998**, 899.



Esquema 1.10

Se conocen también procesos de inducción asimétrica 1,6 (reacción de 5-alcoxialilestannanos con aldehídos)³⁷, y 1,7 (a partir de 6-alcoxialilestannanos)³⁸. Se han descrito igualmente elevados niveles de diastereoselectividad en procesos de inducción asimétrica 1,5 entre alilestannanos a iminas³⁹. Recientemente se han descrito similares niveles de estereocontrol 1,5 y 1,6 en reacciones de 4- y 5-alcoxialilgermanos con aldehídos⁴⁰.

Una estrategia que se está utilizando en los últimos años con éxito para transferir la quiralidad a posiciones alejadas de la molécula es el empleo de complejos de $\text{Fe}(\text{CO})_3$. Complejos diastereoméricamente puros de lactonas de π -alilcarbonilhierro **XXVIII** se han empleado como auxiliares quirales en la adición diastereoselectiva de reactivos organoalumínicos a grupos carbonilo situados en

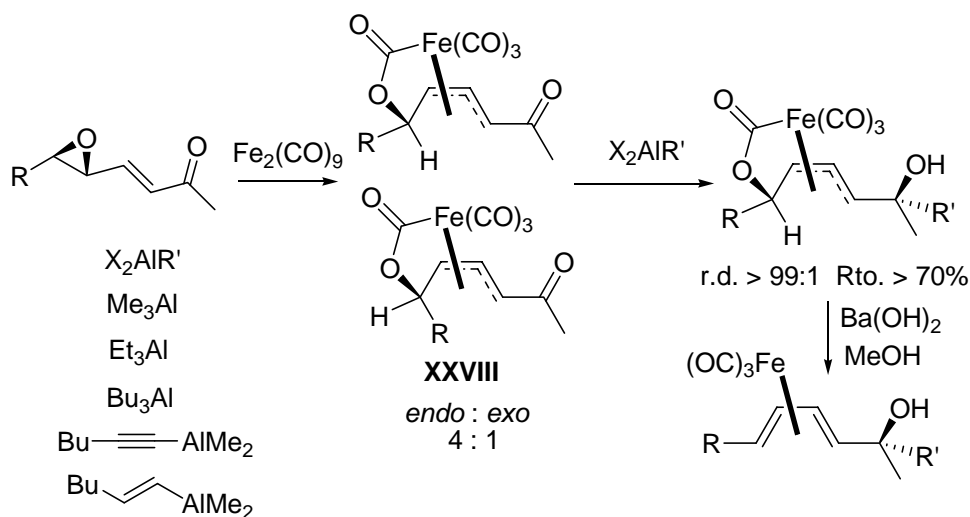
³⁷ J. S. Carey, E. J. Thomas *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3935.

³⁸ J. S. Carey, E. J. Thomas *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 283.

³⁹ a) D. J. Hallet, E. J. Thomas *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 657; b) D. J. Hallet, E. J. Thomas *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 4, 2575.

⁴⁰ a) P. Castreno, E. J. Thomas, A. P. Weston *Tetrahedron* **2007**, 48, 337; b) E. J. Thomas, A. P. Weston *Tetrahedron* **2007**, 48, 341.

la cadena lateral del ligando alilo. Son procesos de inducción asimétrica 1,5 en los que los correspondientes alcoholes terciarios se obtienen con un excelente diastereocontrol (*Esquema 1.11*)⁴¹.

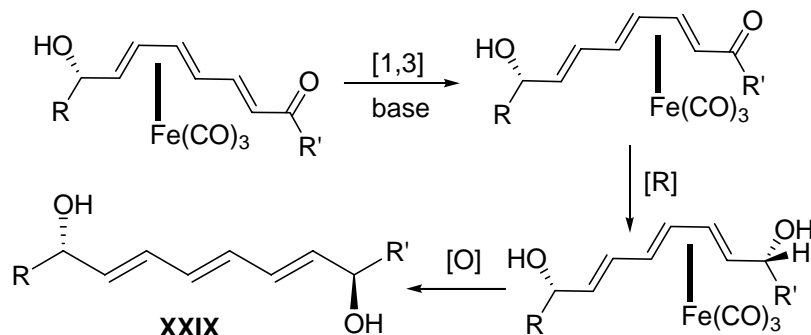


Esquema 1.11

También, la construcción de moléculas portadoras de centros estereogénicos remotos separados entre sí por tres o cuatro dobles enlaces se ha abordado también mediante la formación de complejos de $\text{Fe}(\text{CO})_3$. Esta metodología ha permitido la síntesis diastereoselectiva de 1,8- y 1,10-dioles **XXIX**, agrupamiento presente en numerosos productos naturales, como antibióticos macrólidos poliénicos. En general, esta estrategia, basada en la migración estereoespecífica [1,3] y [1,5] de un grupo $\text{Fe}(\text{CO})_3$, permite la funcionalización

⁴¹ S. V. Ley, L. R. Cox, G. Meek, K.-H. Metten, C. Piqué, J. M. Worrall *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3299.

estereoselectiva de sustituyentes terminales en posiciones remotas de compuestos poliénicos acíclicos (*Esquema 1.12*)⁴².



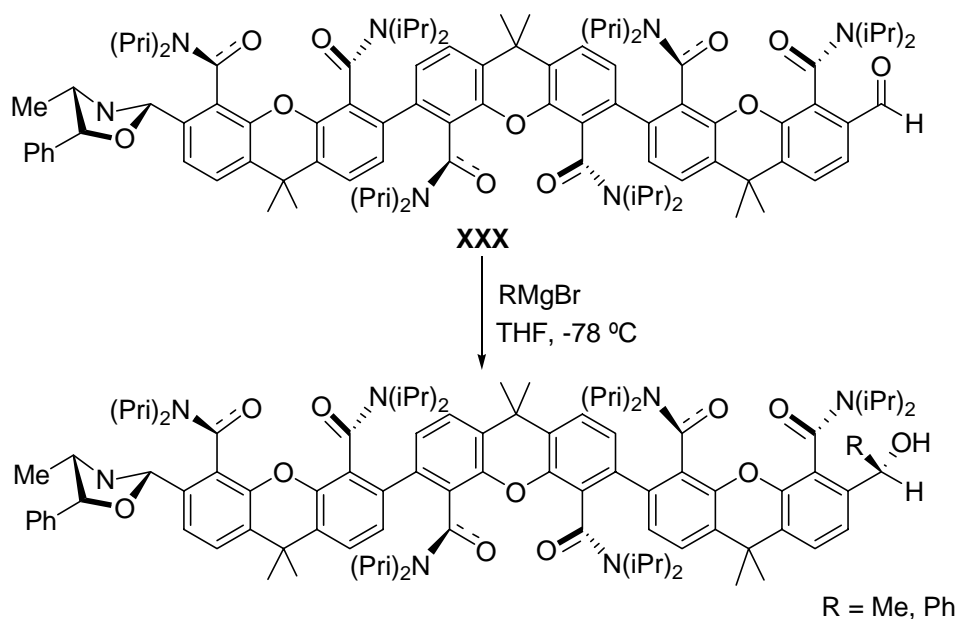
Esquema 1.12

J. Clayden, ha descrito la influencia de una oxazolidina asimétrica en el bloqueo conformacional de una cadena carbonada portadora de grupos carboxamido **XXX**, a consecuencia del cual se observa un elevado stereocontrol en la adición nucleofílica a un grupo carbaldehído situado en el extremo opuesto de la molécula (*Esquema 1.13*)⁴³. En estos procesos, a pesar de que el auxiliar quiral -oxazolidina- y el centro de reacción -grupo carbaldehído electrofílico- llegan a estar separados por más de veinte enlaces C-C, la adición de un reactivo de Grignard transcurre con altos niveles de diastereoselectividad (e.d. > 90%). El éxito de esta transformación reside en la minimización del momento dipolar global de la molécula. Así, el auxiliar quiral determina la conformación preferente del grupo carboxamido vecino. Las siguientes amidas van adoptando

⁴² Y. Takemoto, K. Yshii, A. Honda, K. Okamoto, R. Yanada, T. Ybuka *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1445.

⁴³ a) J. Clayden, A. Lund, L. Vallverdú, M. Helliwell *Nature* **2004**, 431, 966; b) J. Clayden, L. W. Lai, M. Helliwell *Tetrahedron* **2004**, 60, 4399; c) M. S. Betson, J. Clayden, H. K. Lam, M. Helliwell *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1241.

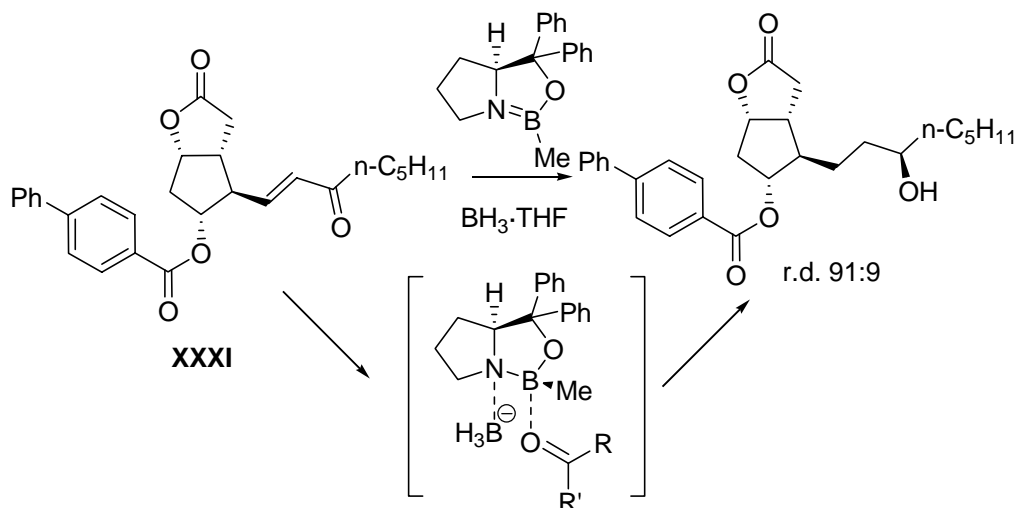
las conformaciones alternadas adecuadas para minimizar sus momentos dipolares. Finalmente, el último grupo carboxamido bloquea una de las caras π diastereotópicas del grupo carbaldehído, lo que determina el curso estereoquímico preferente del reactivo nucleofílico. Es lo que se ha denominado “estereocontrol ultra-remoto”.



Esquema 1.13

Existen también ejemplos en la bibliografía en que se describe cómo el control ejercido por el reactivo (*estrategia c*) o por el complejo formado por un reactivo y un ligando quiral, es determinante en procesos de inducción asimétrica en los que se generan centros estereogénicos sobre posiciones remotas. La reducción catalítica de un grupo carbonilo en presencia de un complejo de boro quiral efectuada sobre un intermedio clave de la síntesis de prostaglandinas

XXXI con BH_3 , permite controlar la formación de centros estereogénicos en posiciones relativas alejadas con altos niveles de selectividad (*Esquema 1.14*)⁴⁴.

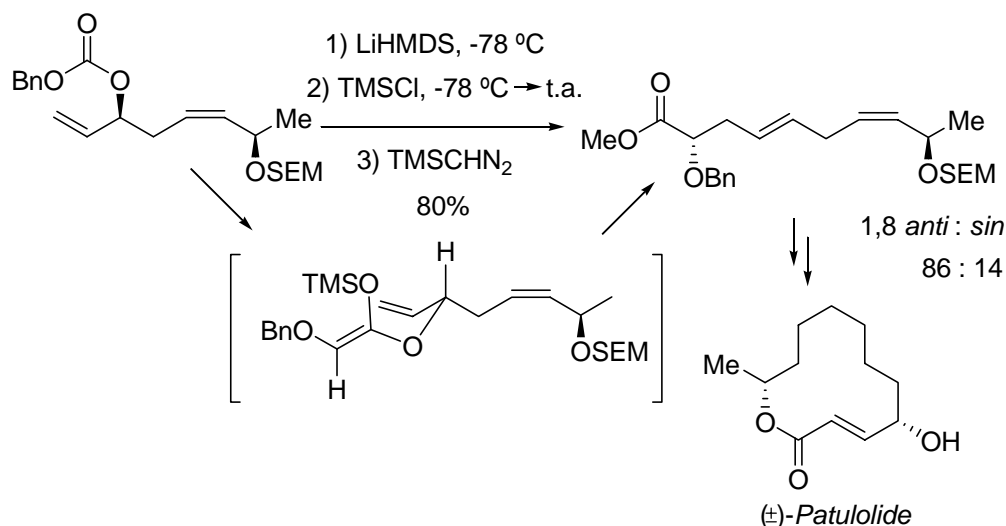


Esquema 1.14

La metodología basada en la transferencia de quiralidad sobre posiciones remotas a través de estados de transición diastereoselectivos (*estrategia d*) ha sido empleada fundamentalmente en reacciones de transposición sigmatrópica, donde el orden existente en los estados de transición cíclicos asociados a estos procesos, junto con las restricciones impuestas por las reglas de simetría orbitalica, han proporcionado resultados estereoquímicos excelentes⁴⁵. Así, por ejemplo, en el contexto de la síntesis de (\pm)-*patulolide* se ha descrito una inducción asimétrica 1,8 por transferencia de la quiralidad mediante una transposición de Ireland-Claisen (*Esquema 1.15*)⁴⁶.

⁴⁴ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.

⁴⁵ a) A. M. Martín Castro *Chem. Rev.* **2003**, 961; b) M. Nublemeyer *Synthesis* **2003**, 961.



Esquema 1.15

1.1.5 El grupo sulfinilo como inductor quiral en posiciones remotas.

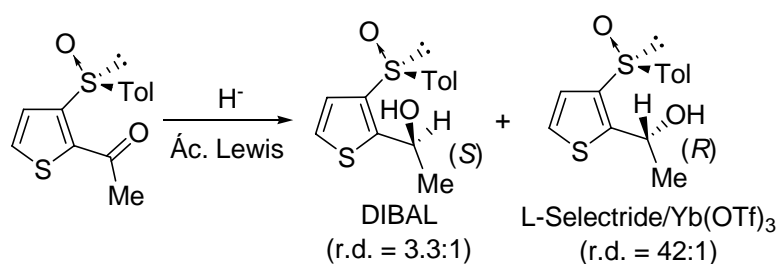
La eficacia del grupo sulfinilo en el control de la estereoselectividad, que ha sido muy estudiada sobre posiciones próximas a él, ha sido también constatada cuando esta separado por tres o más enlaces del primer centro quiral generado en la reacción⁴⁷. La mayoría de los ejemplos descritos corresponden a reacciones nucleofílicas (adición o sustitución) en las que el grupo sulfinilo forma parte del electrófilo o del nucleófilo, habiéndose descrito casos de inducción asimétrica 1,4; 1,5 y 1,6.

El primer ejemplo descrito de inducción 1,4 estereocontrolada por grupos sulfinilo, en que el inductor se encuentra en el electrófilo, fue la reducción

⁴⁶ E. K. Dorling, E. J. Thomas *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 471.

⁴⁷ Y. Arai *Rev. Heteroatom. Chem.* **1999**, 21, 65.

asimétrica de 2-carbonil-3-sulfinilfeno^{48a} (*Esquema 1.16*) tanto en ausencia como en presencia ácidos de Lewis, siendo el diastereoisómero de configuración *S* del carbono hidroxílico resultante, predominante con DIBAL y la configuración *R* para el empleo de L-Selectride y Yb(OTf)₃ (*S/R* 1:42). Una inversión similar de la estereoselectividad se observa en la reducción de β-silioxi-γ-cetosulfoxidos^{41b,c,e} y γ-cetosulfoxidos^{41d,f} en sistemas acíclicos con DIBAL y DIBAL/Yb(OTf)₃.



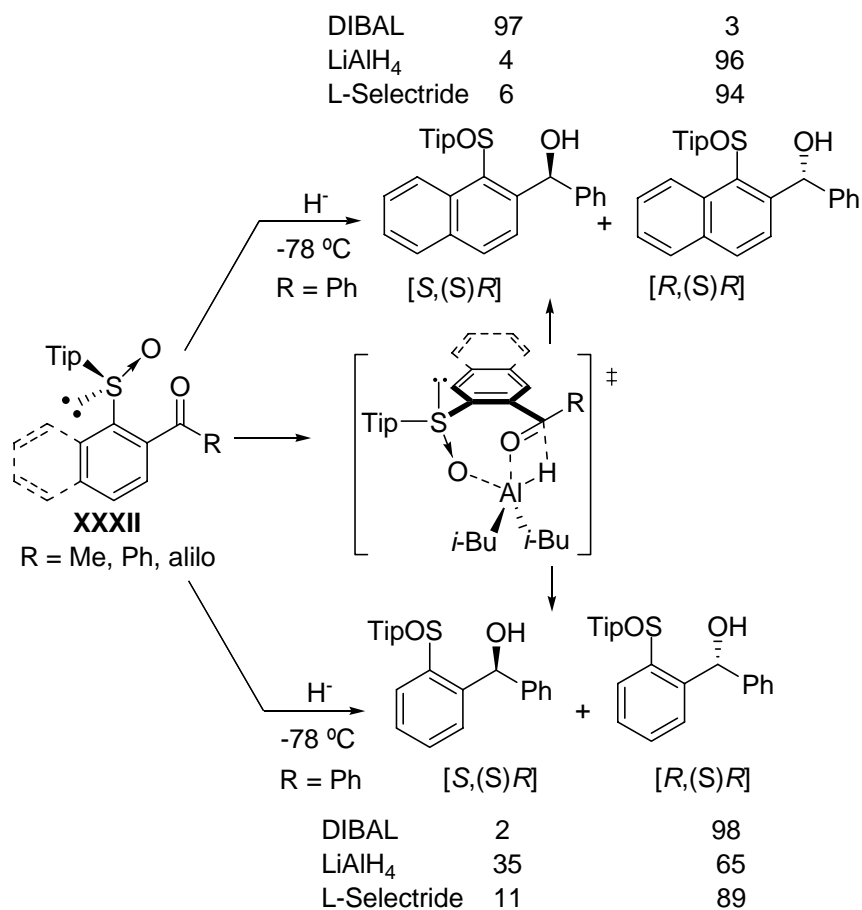
Esquema 1.16

T. Toru ha descrito excelentes diastereoselectividades en la reducción de cetonas *orto*-sulfinilfenilo⁴⁹ y *orto*-sulfinilnaftilo⁵⁰ **XXXII**. La clave para conseguir estos resultados reside en el volumen estérico del inductor quiral utilizado (2,4,6-triisopropilfenilsulfóxido), y la formación de una especie quelada de siete miembros entre el metal del agente reductor y los oxígenos sulfinílico y carbonílico del sustrato. Cuando se usa DIBAL como reactivo, la introducción del hidruro se realiza de forma intramolecular desde el quelato formado por el aluminio (*Esquema 1.17*). En presencia ácidos de Lewis tales como el ZnCl₂, se

⁴⁸ a) Y. Arai, A. Suzuki, T. Masuda, Y. Masaki, M. Shiro *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1765; b) G. Solladié, G. Hanquet, C. Rolland *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5847; c) G. Solladié, G. Hanquet, C. Rolland *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 177; d) G. Solladié, F. Colobert, F. Sommy *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1227; e) G. Solladié, G. Hanquet, I. Izzo, R. Crumbie *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3071; f) S. Nakamura, M. Kuroyanagi, Y. Watanabe, T. Toru *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3143.

⁴⁹ S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8469.

forma la misma especie quelada, pero ahora con el Zn, con lo que el hidruro ataca al grupo carbonilo de forma intermolecular y por la cara estéricamente menos impedida dando como resultado el hidroxilo de configuración contraria (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

Existen también ejemplos de la reducción de carbonilos separados por tres enlaces del inductor quiral en sistemas acíclicos. Así, los γ -sulfinilcetonas^{48g} y

⁵⁰ S. Nakamura, H. Yasuda, Y. Watanabe, T. Toru *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8640.

α -hidroxi- γ -sulfinilcetonas pueden ser reducidos con DIBAL o DIBAL/ácido de Lewis dando excesos diastereoisoméricos mayores del 90%. Esta metodología se ha empleado en la síntesis de *syn*- y *anti*-1,2-dioles con excesos diastereoisoméricos elevados^{41b,c,e,51}.

En cuanto a la reacción de formación de enlaces C-C, también se encuentra descrito en la bibliografía la adición de reactivos organometálicos a carbonilos controladas por un grupo sulfinilo, separado por tres enlaces del centro de reacción. El primer ejemplo conocido describe la adición de organomagnésicos a los 3-sulfinil-2-furfuraldehído⁵² alcanzando un 84% de exceso diastereoisomérico cuando se emplea ZnCl₂ como ácido de Lewis. También se encuentra descrita la adición de alilestannos a 3-sulfinil-2-furfuraldehído y 3-sulfiniltiofeno-2-carbaldehído donde la configuración del correspondiente carbinol depende del ácido de Lewis empleado⁵³.

Al igual que en la reacción de reducción de 2-sulfinilnaftilcetonas y 2-sulfinilfenilcetonas **XXXII** descrita por T. Toru, el tratamiento de los correspondientes aldehídos **XXXIII** con organomagnésicos proporcionan también elevadas diastereoselectividades. El empleo de un ácido de Lewis como el Yb(OTf)₃ cambia el resultado estereoquímico de la reacción pero la diastereoselectividad del proceso disminuye drásticamente (*Esquema 1.19*)^{42,43,54}. También se ha estudiado la reacción de adición de organolíticos a las iminas derivadas de **XXXIII**. Estos procesos transcurren igualmente con un excelente control de la diastereoselectividad (e.d. > 98%) (*Esquema 1.18*)⁵⁵.

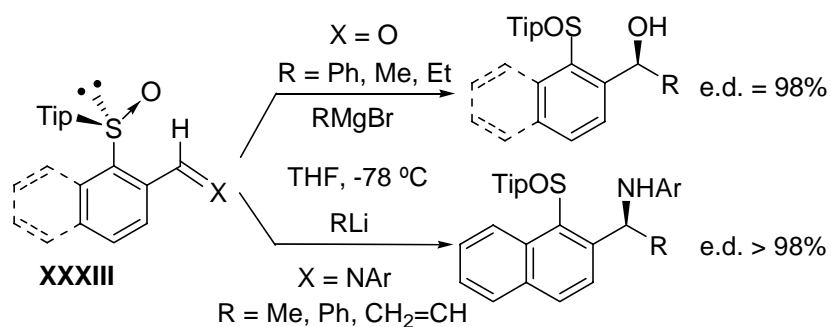
⁵¹ I. Izzo, R. Crumbie, G. Solladié, G. Hanquet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1503.

⁵² L. D. Girodier, F. P. Rouessac *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1203.

⁵³ a) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki, T. Koizumi *Heterocycles* **1994**, *38*, 8; b) Y. Arai, A. Suzuki, T. Masuda, Y. Masaki, M. Shiro *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 2913.

⁵⁴ a) S. Nakamura, H. Yasuda, Y. Watanabe, T. Toru *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4157; b) H. Sugimoto, S. Nakamura, Y. Shibata, N. Shibata, T. Toru *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337.

⁵⁵ S. Nakamura, H. Yasuda, T. Toru *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1509.

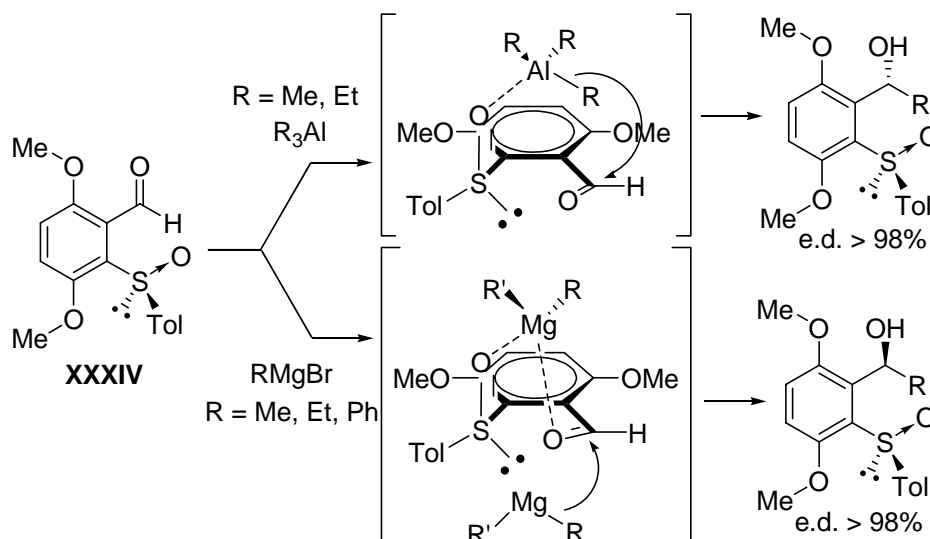


Esquema 1.18

La estereoselectividad de estos procesos ha explicado admitiendo un ataque del reactivo organometálico por la cara menos impedida de la conformación más estable estéricamente que, según los autores, es la representada en el *Esquema 1.18*.

Otro ejemplo destacable debido a su estereodivergencia es el empleo de reactivos organomagnésicos y organoalumínicos en la adición a 3,6-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído⁵⁶ **XXXIV** (*Esquema 1.19*).

⁵⁶ A. Almorín, M. C. Carreño, A. Somoza, A. Urbano *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5597.

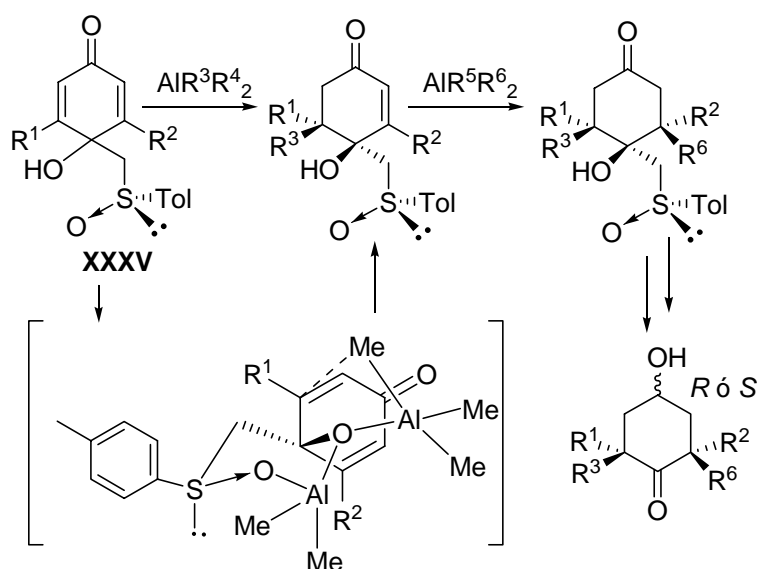


Esquema 1.19

La diastereoselectividad observada en las adiciones de reactivos organoaluminicos se ha explicado mediante una coordinación del metal con el oxígeno sulfinílico previa a la transferencia intramolecular del resto alquilo a la cara *Re* menos impedida del grupo carbonilo en su conformación mas estable. En el caso de las reacciones con magnesianos, la diastereoselectividad se ha justificado asumiendo la formación de una especie quelada del metal con los oxígenos sulfinílico y carbonílico del sustrato. Un segundo equivalente de organomagnésico se aproxima intermolecularmente por la cara *Si* del aldehído dando como resultado el alcohol de configuración contraria en el carbono bencílico al obtenido con los derivados de aluminio.

Otro tipo de reacciones descritas en la bibliografía, donde el grupo sulfinilo y el centro reactivo se encuentran separados por tres enlaces, son las adiciones conjugadas 1,4 a carbonilos (*Esquema 1.20*). Así, la adición de

compuestos organoaluminicos a quinoles **XXXV**⁵⁷ permite la desimetrización de estos dando solo uno de los seis posibles diastereoisómero. Una segunda adición conjugada 1,4 vuelve a proceder con elevada diastereoselectividad dando nuevamente un único diastereoisómero. Esta metodología ha sido aplicada a la síntesis de rubiginonas⁵⁸. El resultado estereoquímico es explicado mediante la coordinación del oxígeno sulfinílico e hidroxílico con el reactivo de aluminio, siendo un segundo equivalente de este reactivo, coordinado a su vez con el mismo grupo hidroxilo del quinol, el que transfiere el resto alquilo de forma estereoselectiva.

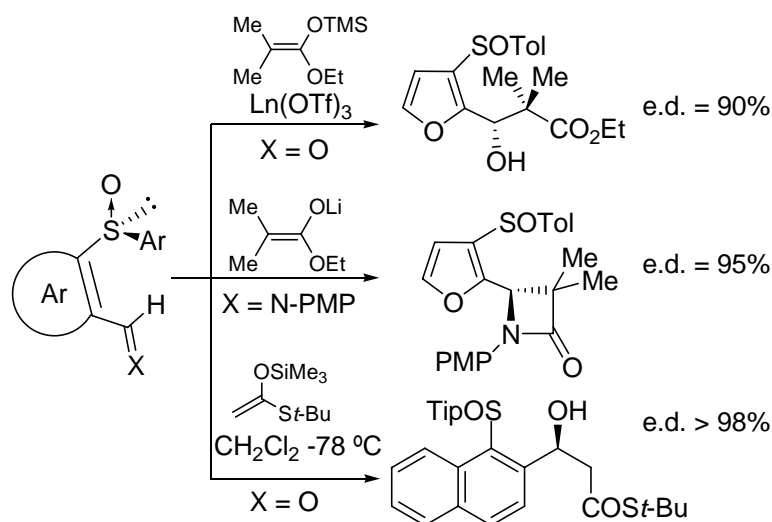


Esquema 1.20

⁵⁷ a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6758; b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3687; c) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Commun.* **2002**, 3052.

⁵⁸ M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2755.

Otro tipo de reacción estereoselectiva descrita en la bibliografía en cuanto a la inducción asimétrica 1,4, es la reacción de Mukaiyama (adición de enolatos a aldehídos e iminas). En este sentido podemos encontrar que la adición de un siliacetal de cetena a 3-sulfinilfurfuraldehído catalizado con $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ procede con elevados excesos diastereoisoméricos (*Esquema 1.21*)⁵⁹. Lo mismo sucede en la adición de un enolato de litio a la 3-sulfinilfurfuraldimina, que permite obtener las correspondientes β -lactamas con un 95% de exceso diastereoisomérico (*Esquema 1.21*)⁶⁰. Asimismo, T. Toru describe la adición de sililtioacetales de cetenas o sililenoléteres^{50,61} a 2-sulfinilarilaldehído (*Esquema 1.21*) donde el empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis le permite obtener un exceso diastereoisomérico superior al 98% en la síntesis de β -hidroxi- β -naftilcarbonilos.



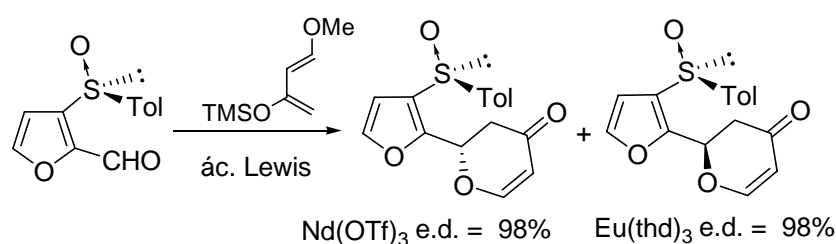
Esquema 1.21

⁵⁹ a) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki *Synlett* **1997**, 1459; b) Y. Arai, T. Masuda, S. Yoneda, Y. Masaki, M. Shiro *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 258.

⁶⁰ a) Y. Arai, S. Yoneda, T. Masuda, Y. Masaki *Heterocycles* **2000**, 53, 1479; b) Y. Arai, S. Yoneda, T. Masuda, Y. Masaki *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 615.

⁶¹ S. Nakamura, M. Oda, H. Yasada, T. Toru *Tetrahedron* **2001**, 57, 8469.

También se encuentra descrita la reacción de hetero Diels-Alder⁶² de 3-sulfinilfurfuraldehído con el dieno de Danishefsky, que transcurre mediante adición previa del enolato al aldehído catalizado por diferentes ácidos de Lewis derivados de lantánidos (*Esquema 1.22*). Mientras que el empleo de Yb(OTf)₃, Nd(OTf)₃ y Sm(OTf)₃, dan mayoritariamente la configuración *S* en el nuevo centro asimétrico creado (e.d. = 93-98%), el empleo de Eu(thd)₃ cambia la diastereoselectividad del proceso, dando mayoritariamente la configuración *R* (e.d. = 77%).



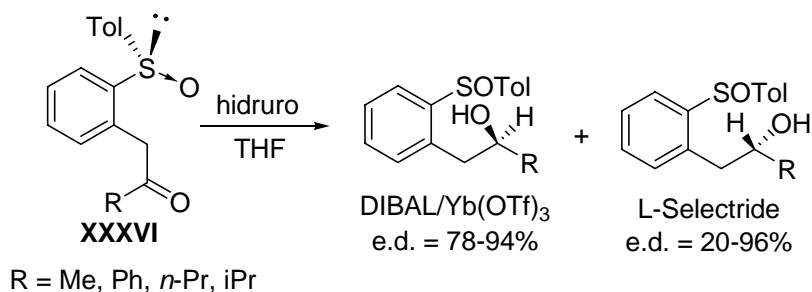
Esquema 1.22

Recientemente, T. Toru ha descrito el ataque nucleofílico de un resto fluorocarbonado a 2-sulfinilnaftaldehído con excesos diastereoisoméricos entre el 84-96%. La estereoquímica de la reacción se explica nuevamente a partir del desplazamiento del equilibrio conformacional determinado por el gran volumen estérico del resto unido al grupo sulfinilo (2,4,6-triisopropilfenilo).

En cuanto a las reacciones que transcurren como procesos de inducción 1,5, las principales contribuciones se deben a nuestro grupo. Así, recientemente se han descrito reacciones de adición sobre γ -sulfinilcetonas **XXXVI**. Entre ellas destacan las reacciones de reducción, que proporcionan un método

⁶² Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki, M. Shiro *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1199.

estereodivergente de obtención de carbinos mediante el empleo de DIBAL en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ó L-Selectride (*Esquema 1.23*)⁶³.

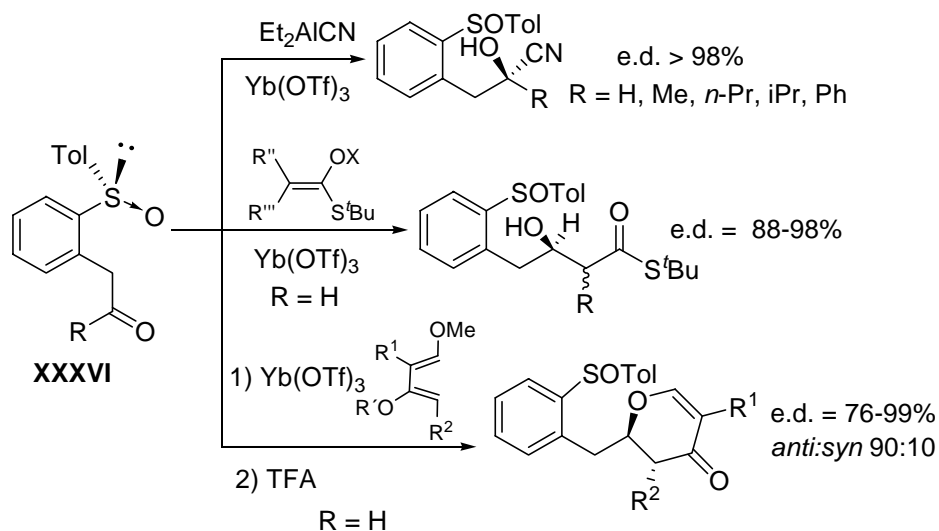


Esquema 1.23

La reacción de hidrocianación^{19d} de las γ -sulfinilcetonas **XXXVI**, transcurre también con elevadas diastereoselectividades (e.d. = 98%) cuando se emplea el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ácido de Lewis y Et_2AlCN como agente de cianación (*Esquema 1.24*). La reacción de Mukaiyama^{22e} de sililtioacetals de cetena con los correspondientes aldehídos catalizada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ procede también con elevados excesos diastereoisoméricos dando lugar a 1,3-dioles y β -hidroxiácidos (*Esquema 1.24*). También se ha estudiado la reacción de hetero Diels-Alder^{9p} de **XXXVI** con diferentes dienos activados, catalizada con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. La diastereoselectividad obtenida se encuentra entre 76-99% dependiendo del dieno empleado (*Esquema 1.24*). El curso estereoquímico de estas reacciones se justifica admitiendo que la reacción no es un proceso concertado sino en etapas, siendo la primera una adición nucleofílica, tipo Mukaiyama del sililenol éter a la cara estéricamente menos impedida del quelato de ocho miembros formado por coordinación del yterbio con el oxígeno sulfinílico y carbonílico. Posteriormente,

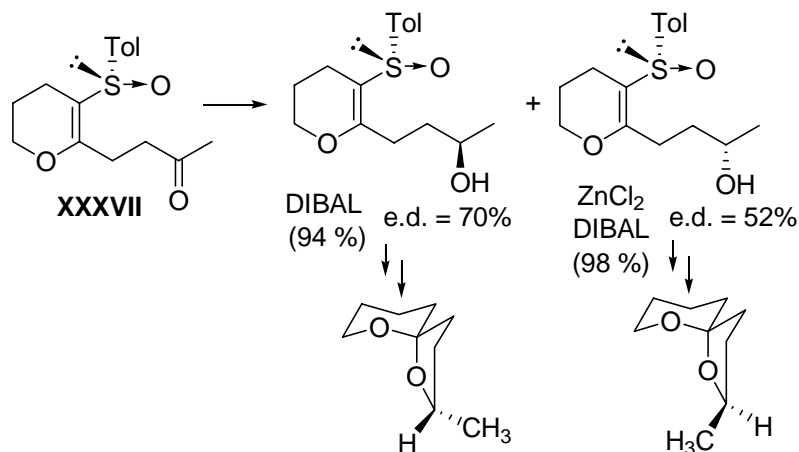
⁶³ J. L. García Ruano, J. Alemán, M. T. Aranda, M. A. Fernández-Ibáñez, M. M. Rodríguez-Fernández, M. C. Maestro *Tetrahedron* **2004**, 60, 10067; b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-

la especie resultante intermedia evoluciona hasta el producto ciclado, formalmente derivado de una reacción hetero Diels-Alder. El aislamiento de la especie intermedia y su transformación en el producto ciclado final, constituye prueba inequívoca acerca del carácter no concertado de estos procesos.



Esquema 1.24

Solo hay descritos en la bibliografía dos ejemplos de inducción 1,6 controlados por el grupo sulfinilo. El primero descrito por C. Iwata, implica la reducción estereocontrolada de una ε -sulfinilcetona^{48b} **XXXVII**. Aunque los excesos diastereoisoméricos no son elevados esta metodología ha sido aprovechada en la síntesis de 1,6-dioxaspiro[4.5]decano (Esquema 1.25).

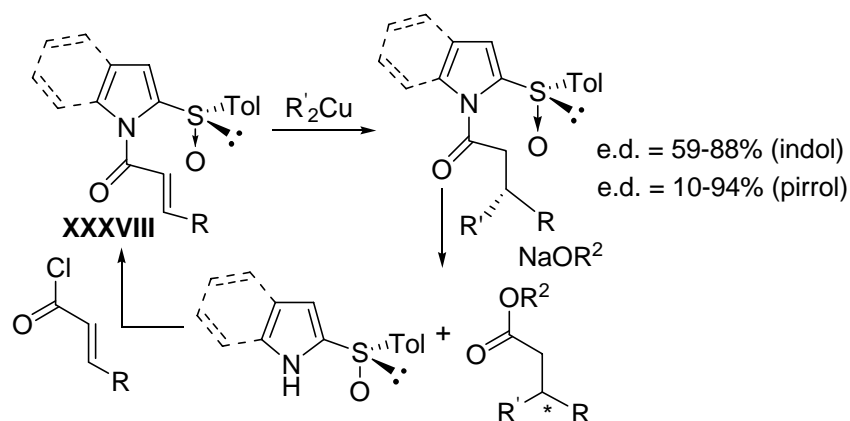


Esquema 1.25

El otro ejemplo, descrito por Y. Arai, hace referencia a la adición de reactivos organocúpricos a amidas α,β -conjugadas derivadas de sulfinilpirrol⁶⁴ y sulfinilindol⁶⁵ **XXXVIII**. La diastereoselectividad del proceso es altamente dependiente de los sustituyentes de la enona así como del reactivo organometálico empleado, siendo su principal ventaja que el auxiliar quiral se recupera fácilmente sin pérdida de pureza óptica (*Esquema 1.26*).

⁶⁴ a) Y. Arai, K. Ueda, J. Xie, Y. Masaki *Synlett* **2001**, 529; b) Y. Arai, K. Ueda, J. Xie, Y. Masaki *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1609.

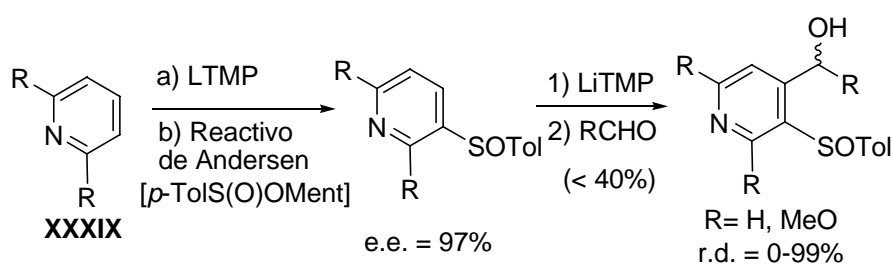
⁶⁵ Y. Arai, M. Kasai, Y. Masaki *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 733.



Esquema 1.26

El segundo grupo de reacciones nucleofílicas en que el grupo sulfinilo actúa como inductor remoto es aquel en que el auxiliar se encuentra soportado sobre el sustrato nucleofílico.

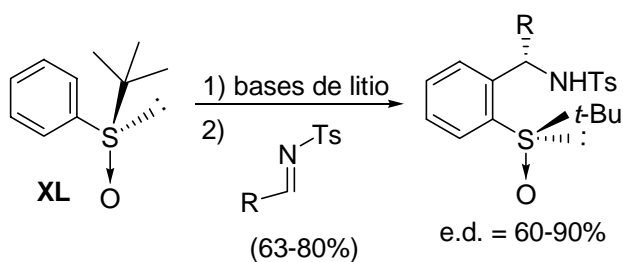
La reacción de β -sulfinilcarbaniones con electrófilos proquirales proporciona ejemplos de inducción asimétrica 1,4. El primer ejemplo descrito fue la reacción de diazinas, pirimidinas y piridinas sulfiniladas **XXXIX** con aldehídos en presencia de bases⁶⁶ para obtener alcoholes bencílicos con excesos diastereoméricos de hasta el 99%, aunque con rendimientos generalmente bajos (Esquema 27).



⁶⁶ P. Pollet, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4512.

Esquema 27

Más recientemente, P. Metzner ha vuelto a utilizar la extraordinaria capacidad de los sulfóxidos como grupos *orto*-directores en la *orto*-metalación de *t*-butilsulfóxidos aromáticos y heteroaromáticos **XL** con *N*-tosiliminas (Esquema 28)⁶⁷. La incorporación del grupo *t*-butilsulfinilo a los ferrocenos ha hecho posible la síntesis de aminoferrocenil sulfóxidos, útiles como ligandos quirales.⁶⁸



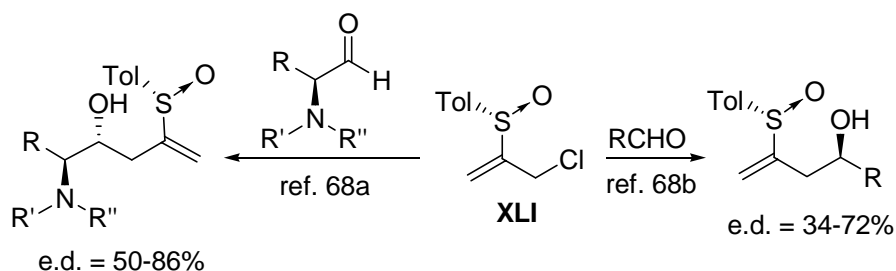
Esquema 28

La alilación de aldehídos con el anión derivado del cloruro de 2-*p*-tolilsulfinilalilo **XLI** (Esquema 29)⁶⁹ procede con buenos rendimientos y moderada estereoselectividad, que pudo mejorarse partiendo de α -aminoaldehídos enantioméricamente puros.

⁶⁷ N. Le Fur, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2609.

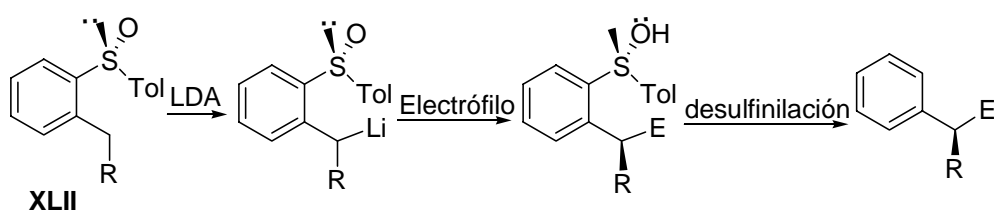
⁶⁸ G. Grach, J. S. de Oliveira-Santos, J.-F. Lohier, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9572.

⁶⁹ a) F. Márquez, A. Llevaria, A. Delgado *Org. Lett.* **2000**, 2, 547; b) F. Márquez, R. Montoro, A. Llevaria, E. Lago, E. Molins, A. Delgado *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 308.



Esquema 29

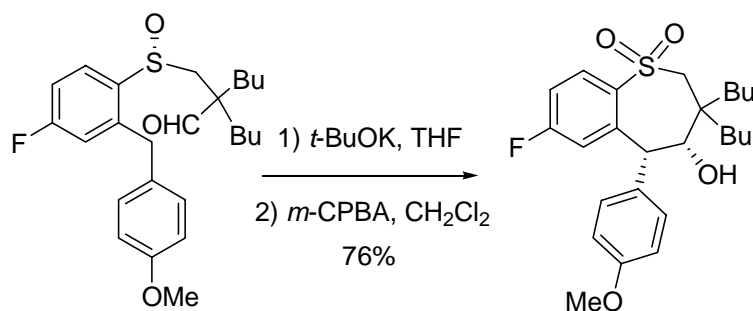
En 1999, nuestro grupo inicia un proyecto relativo al uso de sulfóxidos como inductores quirales a larga distancia⁷⁰, utilizando como nucleófilos, los bencilcarbaniones portadores de grupos sulfinilo en posición *orto* **XLII** (Esquema 30), es decir, γ -sulfinilcarbaniones. La principal utilidad de esta metodología radica en la síntesis de centros bencílicos quirales (inducción 1,4) con un alto grado de pureza enantiomérica. Cuando los electrófilos son proquirales, en la reacción se generan de forma simultánea dos centros estereogénicos, observándose también un fuerte control de la estereoselectividad en el procedente del electrófilo (inducción 1,5). Aunque otras funciones en posición *orto* habían sido previamente utilizadas para activar posiciones bencílicas, solo el sulfinilo posee buenas características como auxiliar quiral (alta capacidad de inducción y facilidad de introducción y eliminación).



⁷⁰ Tesis Doctoral de Miguel Ángel Toledo, UAM, 1999.

Esquema 30

En el primer trabajo de esta serie se puso de relieve la extraordinaria capacidad del sulfinilo para controlar la estereoselectividad de las posiciones bencílicas consiguiéndose excesos diastereoméricos mayores del 98% en las reacciones del compuesto **XLII**, en que R = Me y O-TIPS, con distintos agentes de acilación y alquilación así como con compuestos carbonílicos simétricos⁷¹. Con aldehídos y cetonas no simétricas, la estereoselectividad sólo era completa en el centro bencílico, necesitándose la incorporación de otro grupo sulfinilo homoquiral a la cetona carbonílica para controlar la estereoselectividad en el centro hidroxílico (inducción 1,5). Casi de forma simultánea aparece una publicación en la que se consigue un elevado exceso diastereoisomérico en reacciones similares intramoleculares⁷² involucradas en la síntesis de benzotiepinas (*Esquema 31*).

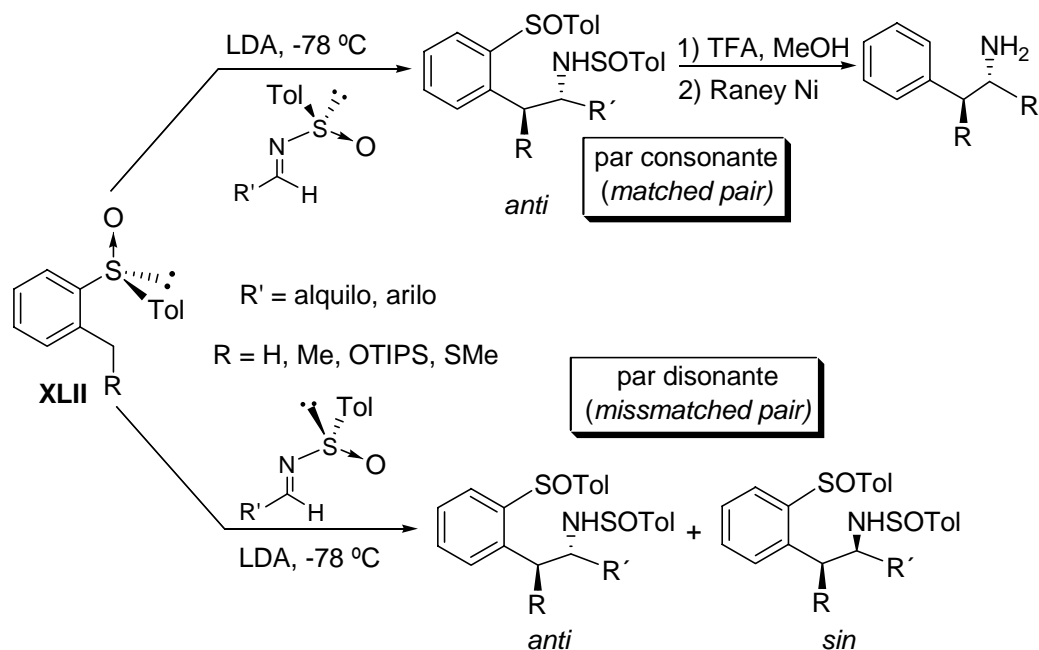


Esquema 31

⁷¹ J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, J. M. Aguirre, M. T. Aranda, J. Fisher *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.

⁷² C. C. Wang, J. J. Li, H. C. Huang, L. F. Lee, D. B. Reitz *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2711.

Después de nuestro trabajo inicial, llevamos a cabo un estudio específico de distintos electrófilos. Los primeros resultados se obtuvieron en las reacciones de los 2-*p*-tolilsulfinilbencilcarbaniones **XLII** con *N*-sulfiniliminas enantioméricamente puras^{73,74}. Las reacciones en cuestión constituyen procesos de doble síntesis asimétrica en las que el grupo sulfinilo del carbanión controla de forma completamente eficaz la configuración del carbono bencílico, mientras la del carbono nitrogenado depende de la configuración de ambos grupos sulfinilo, con un mayor protagonismo para el unido al nitrógeno. Cuando dicha configuración es idéntica, la orientación de ambos grupos se refuerza (par consonante o *matched*) obteniéndose exclusivamente un isómero *anti* (e.d. > 98%), mientras que cuando es opuesta, los grupos sulfinilos compiten obteniéndose mezclas de diastereoisómeros *sin* y *anti* (Esquema 32).



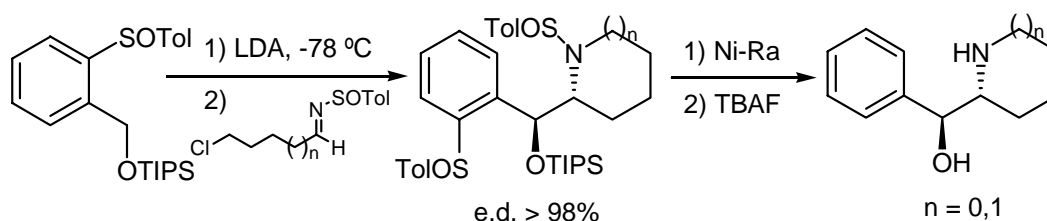
⁷³ J. L. García Ruano, J. Alemán, F. A. Soriano *Org. Let.* **2003**, 5, 677.

⁷⁴ J. L. García Ruano, J. Alemán *Org. Let.* **2003**, 5, 4513.

Esquema 32

Las reacciones funcionan de forma similar cuando $R = H$, Me y OTIPS, por lo que dada la facilidad de eliminación del grupo sulfinilo, este método constituye uno de los mas eficaces hasta ahora publicado para la síntesis de *anti*-2-feniletilaminas 1-sustituidas y de *anti*-1,2-aminoalcoholes 1,2-disustituidos. El empleo de carbaniones sulfenilados ($R = SMe$) proporcionó análogos resultados, haciendo posible la síntesis de los *anti*-1,2-aminotioéteres enantioméricamente puros⁷⁵, que pudieron ser transformados en las correspondientes aziridinas por sustitución intramolecular de la función de azufre, una vez transformada en sal de sulfonio⁷⁶.

Estas reacciones fueron aplicadas a la síntesis de 2-(1-hidroxibencil)piperidina y pirrolidina, cuyo esqueleto cíclico se formó en una sola etapa y con total estereoselectividad (esquema 33)⁷⁷.



Esquema 33

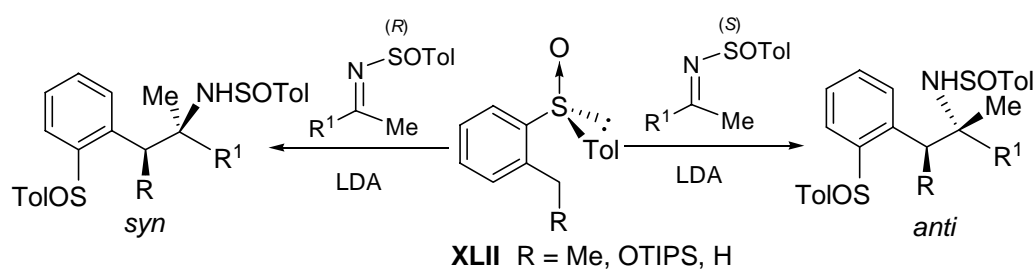
Incluso más interesantes resultaron las reacciones con *N*-sulfinilcetimas, ya que la evolución de los dos pares posibles de reactivos, con idéntica o distinta

⁷⁵ Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3914.

⁷⁶ Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano *Tetrahedron* **2006**, 62, 8525.

⁷⁷ J. L. García Ruano, J. Alemán, C. Belen *Synthesis* **2006**, 687.

configuración en sus centros sulfinílicos, son completamente estereoselectivas rindiendo respectivamente los isómeros *syn* y *anti*, portadores de un centro quiral cuaternario⁷⁸. En estos casos el grupo *N*-sulfinilo es capaz de controlar completamente la configuración del carbono nitrogenado, mientras el sulfinilo del anión es el único responsable de la configuración de su centro bencílico (Esquema 34).



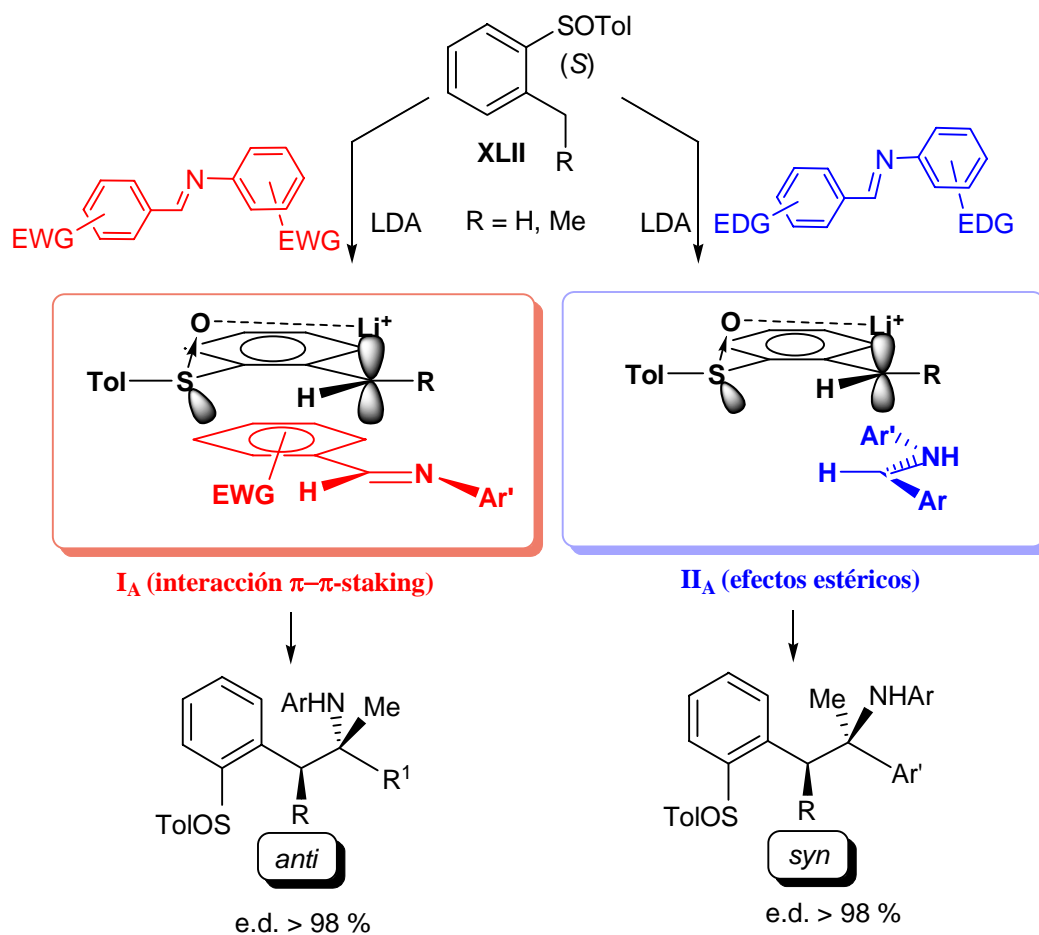
Esquema 34

Recientemente hemos publicado los resultados obtenidos en las reacciones de nuestros bencilcarbaniones sulfinilados **XLII** con *N*-arilimininas⁷⁹. Al no existir dos centros quirales, las reacciones se enmarcan en la síntesis asimétrica normal y suelen conducir a mezclas de estereoisómeros *syn* y *anti*. Este estudio nos ha permitido reformular el modelo estereoquímico propuesto inicialmente, al encontrar una fuerte dependencia entre la densidad electrónica de los anillos de la imina y la estereoselectividad, lo que sugiere una fuerte interacción atractiva entre los anillos del anión y la imina (de tipo π - π *stacking*), de forma que las arilimininas ricas en electrones tienden a dar mayoritariamente los isómeros *syn*, mientras las empobrecidas en electrones conducen preferente a

⁷⁸ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13048.

⁷⁹ J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, J. Aguirre *Chem. Eur. J.* **2007** (aceptada).

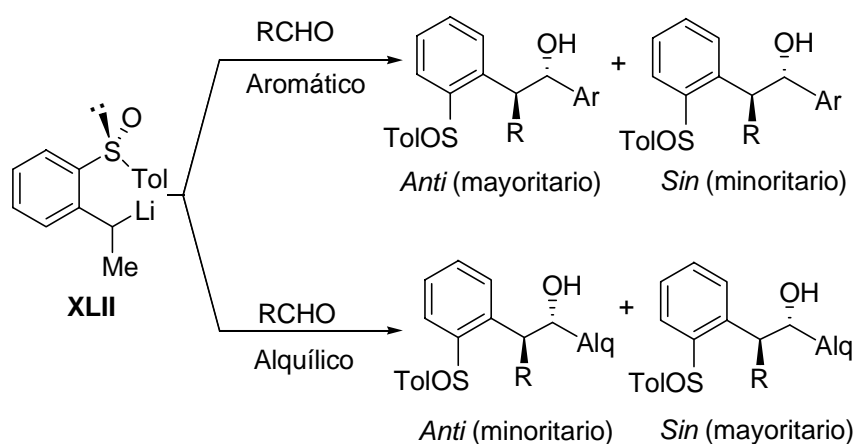
las *anti*. Este nuevo modelo (Esquema 35) ha sido soportado por cálculos teóricos a nivel DTF.



Esquema 35

El segundo tipo de electrófilos estudiados con detalle fueron los aldehídos, con los que no se obtuvieron resultados tan buenos como con las iminas. El control de la estereoselectividad de las posiciones bencílicas se mantiene completo (excepto para benzaldehídos con grupos fuertemente atractores de electrones), pero solo es moderado y dependiente de la naturaleza

del aldehído en el carbono hidroxílico⁸⁰ (*Esquema 36*). Con sustratos aromáticos se obtienen predominantemente los isómeros *anti* con excesos diastereoméricos que oscilan entre el 34 y el 76%, mientras que los aldehídos alifáticos conducen a mezclas con el isómero *sin* mayoritario (e.d. = 26-52%). La justificación de estos resultados, que mostraban una dependencia del carácter alifático o aromático del aldehído, sólo pudo realizarse una vez conocidos los resultados obtenidos con las *N*-arilimininas antes comentadas, donde las interacciones donador-aceptor de los anillos aromáticos (π - π stacking) desempeñaban un papel fundamental.

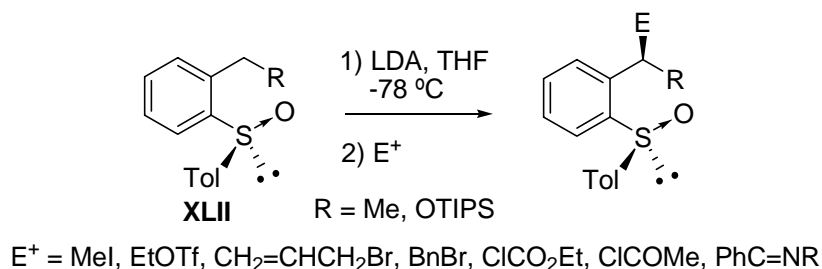


Esquema 36

Otro tipo de electrófilos estudiado con los carbaniones de litio es el de los agentes alquilantes. La alquilación de las posiciones bencílicas con haluros y triflatos de alquilo transcurren con buenos rendimientos solo en el caso de haluros reactivos (alílicos, propargílicos, bencílicos y metílicos). El control de la

⁸⁰ J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. L. Aguirre *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5383.

estereoselectividad es elevado^{81,82} (e.d. = 70-80%), pero es de destacar que éstas son las únicas reacciones en que dicho control no es completo (*Esquema 37*).



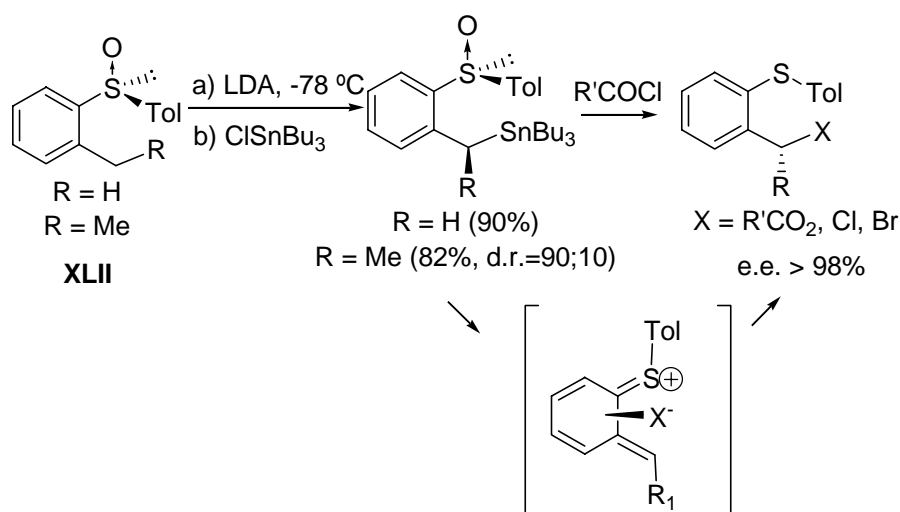
Esquema 37

Todos los intentos realizados para conseguir la cuaternización de la posición bencílica a partir de los dialquilbencilcarbaniones resultaron infructuosos. Análogos resultados negativos se obtuvieron en las reacciones de estos carbaniones con compuestos carbonílicos y *N*-sulfiniliminas. Uno de los posibles motivos de este fallo, radica en que los carbaniones con más de un grupo alquilo en posición bencílica son muy inestables (no se aprecia la coloración intensa típica de los aniones cuando se añade la base) y además poseen un elevado impedimento estérico que les hace menos reactivos. Estos hechos nos hicieron pensar en la necesidad de contar en posición bencílica con algún sustituyente estabilizador de carbaniones y de tamaño reducido para conseguir la preparación de carbonos bencílicos portadores de cuatro sustituyentes no hidrogenados. Esta reflexión constituye uno de los pilares sobre los que se asienta esta tesis doctoral (véase mas adelante).

El último tipo de electrófilos estudiado es el de los haluros de tributilestaño. Su reacción con los 2-*p*-tolilsulfinilbencilcarbaniones **XLII**

⁸¹ J. L. García Ruano, M. T. Aranda, M. Puente *Tetrahedron* **2005**, 61, 10099.

transcurre también con elevada selectividad dando los correspondientes bencilestannanos con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos mayores del 80%⁸³. Estos sustratos fueron empleados como productos de partida en una nueva reacción de estanna-Pummerer asimétrica viníloga (*Esquema 38*) con cloruros de ácido, que permite la introducción de distintos nucleófilos en posición bencílica.

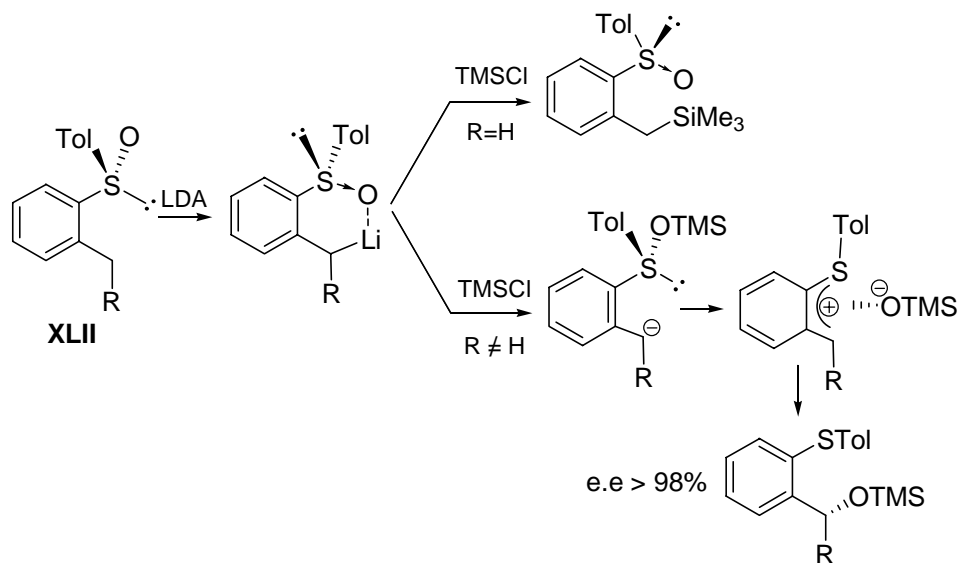


Esquema 38

Una reacción similar, basada en el empleo como electrófilo de TMSCl, permitió el acceso fácil a alcoholes bencílicos según la secuencia indicada en el *Esquema 39*.

⁸² J. L. García Ruano, J. Alemán, M. T. Aranda, M. J. Arévalo, A. Padwa *Org. Lett.* **2005**, 7, 19.

⁸³ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Padwa *Org. Lett.* **2004**, 6, 1757.



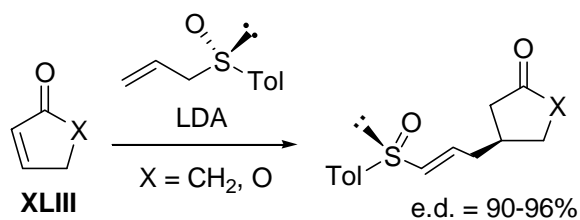
Esquema 39

Los alenilsulfóxidos **XLIII** han sido también empleados como nucleófilos en procesos de funcionalización remota controlados por el sulfinilo. Así, en 1985, H. H. Hua publicó la reacción de un alenilsulfóxido con ciclopentenonas y lactonas insaturadas⁸⁴, lo que constituyó el primer ejemplo de inducción asimétrica 1,5 controlada por el grupo sulfinilo, que transcurre con una excelente estereoselectividad (*Esquema 40*). Esta metodología fue utilizada en las etapas clave de la síntesis del (+)-12,13-epoxitrichothec-9-eno⁸⁵ y de la (+)-Juvavione⁸⁶.

⁸⁴ H. H. Hua, G. S.-Z. Zingde, S. Venkataraman *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4088.

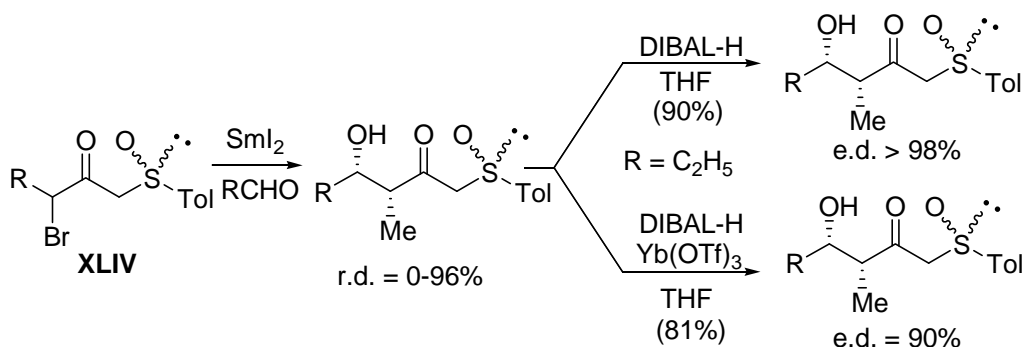
⁸⁵ H. H. Hua, S. Venkataraman, R. Chan-Yu-King, J. V. Paukstelis *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4741.

⁸⁶ H. Watanabe, H. Shimizu, K. Mori *Synthesis*, **1994**, 1249.



Esquema 40

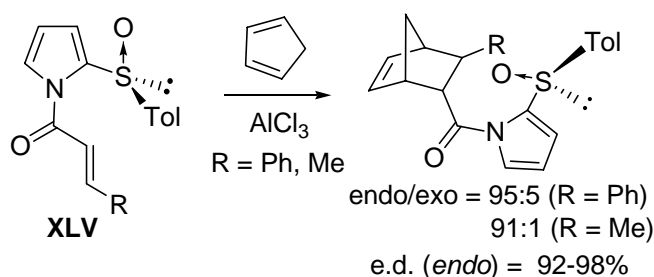
Se han descrito otras reacciones de funcionalización remota controlada por el grupo sulfinilo que no son reacciones nucleofílicas. Así, F. Colobert y G. Solladié publicaron en 2003 una reacción tipo Reformatsky de α -bromo- α' -sulfinil cetonas **XLIV** ópticamente puras con aldehídos⁸⁷ en presencia de SmI_2 (*Esquema 41*), que permitía la síntesis de β -hidroxicetonas (posteriormente transformadas en 1,3-dioles) con excesos diastereoisoméricos hasta de un 96%. Estas reacciones radicalicas, en que se crean simultáneamente dos centros quirales, constituyen ejemplos de inducción asimétrica 1,4 y 1,5.



Esquema 41

Otro tipo de reacción es la cicloadición de Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis de enonas derivadas de sulfinilpirrol **XLV** y ciclopentadieno,

donde el grupo sulfinilo determina la alta selectividad π -facial (*endo*) y la elevada estereoselectividad del proceso, llegando hasta un 98% de exceso diastereoisomérico cuando se emplea AlCl_3 como ácido de Lewis (Esquema 1.42)⁸⁸.



Esquema 1.42

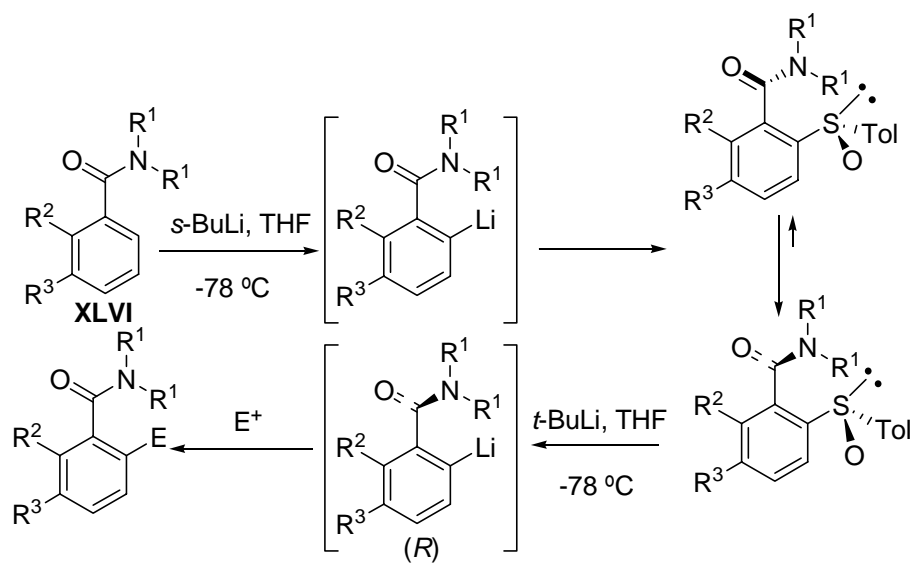
Por otro lado, resulta interesante comprobar cómo la presencia temporal de un grupo sulfinilo enantioméricamente puro sobre un anillo aromático portador de un grupo carboxamido **XLVI**, es capaz de ejercer un completo control termodinámico determinante de la estereoquímica del atropoisómero resultante⁸⁹. Con el fin de minimizar las interacciones dipolares entre los dipolos $\text{C}=\text{O}$ y $\text{S} \rightarrow \text{O}$, el equilibrio atropoisomérico se encuentra claramente desplazado hacia el isómero *anti* (esquema 1.43). Su fácil incorporación y eliminación a través de intermedios organolíticos determina que estos sulfinilderivados sean precursores versátiles de un gran número de atropoisómeros enantioméricamente enriquecidos. Este ejemplo ilustra la capacidad del sulfóxido como fuente de memoria quiral⁹⁰.

⁸⁷ M. Obringer, F. Colobert, B. Neugnot, G. Solladié *Org. Lett.* **2003**, 5, 629.

⁸⁸ a) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki *Chem. Lett.* **1997**, 145; b) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki *J. Chem., Perkin Trans. I* **1999**, 2165; c) Y. Arai, T. Katori, Y. Masaki *Heterocycles* **2006**, 68, 1025.

⁸⁹ J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5266.

⁹⁰ K. Fuji, T. Kawabata *Chem. Eur. J.* **1998**, 373.

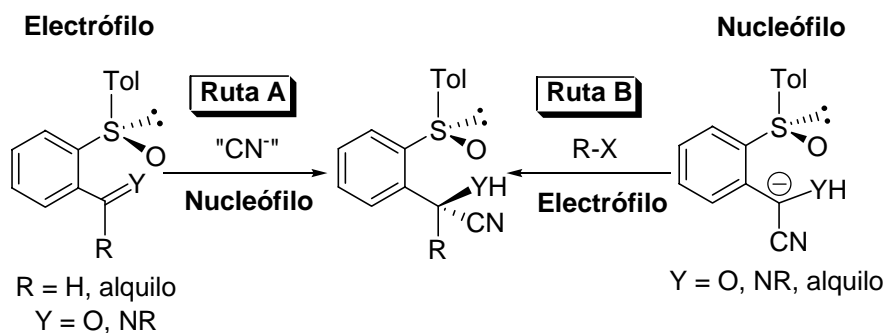


E = Me, Et, C(OH)Ph₂, COH(CH₂)₃, Br, I

Esquema 1.43

1.2 OBJETIVOS

Con estos antecedentes, nos planteamos inicialmente, como objetivo de esta Tesis Doctoral, extender nuestros estudios de hidrocianación asimétrica de compuestos carbonílicos estereocontrolada por grupos sulfinilo a sustratos en los que el azufre quiral se encuentra en posición remota. Como sustratos, elegimos los *orto*-sulfinil derivados de benzaldehídos y fenilcetonas (previamente examinados en reacciones con otros nucleófilos, ver apartado 1.1.5), sobre los que llevamos a cabo reacciones con distintos agentes de hidrocianación (*Esquema 1.44*, ruta A).



Esquema 1.44

Conceptualmente, estos estudios de γ -inducción asimétrica no aportarían novedades significativas, por cuanto su papel había sido previamente investigado sobre sustratos similares en reacciones con otros nucleófilos, radicando su principal interés en el valor sintético de los sustratos obtenidos con dicha reacción, cianhidrinas y α -aminonitrilos sobre posiciones bencílicas, precursores inmediatos de los correspondientes hidroxiácidos y aminoácidos, los cuales están profusamente extendidos entre los productos naturales y no siempre

son fácilmente asequibles debido a su facilidad de racemización. La posibilidad de controlar estereoselectivamente estas reacciones partiendo de cetonas y cetiminas resultaba especialmente atractiva, dadas las dificultades asociadas a la consecución de centros terciarios bencílicos portadores de la mencionada funcionalidad.

Tras los primeros estudios, que permitieron encontrar condiciones satisfactorias para la hidrocianación de los benzaldehídos sulfinilados, se comprobó la escasa eficacia en el estereocontrol de los centros terciarios a partir de las fenilcetonas haciendo uso de este tipo de reacciones. En otras palabras, el objetivo más deseable, la cuaternización, no podía ser conseguido a través de la ruta **A** del *Esquema 1.44*.

Ante esta situación nos planteamos una nueva estrategia, conceptualmente distinta de la anterior, basada en incorporar el auxiliar quiral al nucleófilo, que actuaría ahora frente a electrófilos no sulfinilados (*Esquema 1.44*, ruta **B**). Con el fin de conseguir compuestos similares a los resultantes por la ruta **A**, el grupo ciano debería estar incorporado al nucleófilo, por lo que como tales se utilizaron los 2-*p*-tolilsulfinilcarbaniones derivados de las cianhidrinas y α -aminonitrilos obtenidas a partir de los aldehídos y sus aldiminas, siendo los electrófilos, principalmente, agentes de alquilación.

Con esta segunda estrategia se entroncaba con otra de las líneas de investigación desarrollada en nuestro grupo de trabajo, que pretende explorar el alcance de distintos 2-*p*-tolilsulfinilbencilcarbaniones en síntesis asimétrica (ver apartado 1.1.5), ofreciéndole una variante fundamental. Según hemos comentado, la eficacia de estos carbaniones en reacciones de sustitución estaba limitada a la preparación de carbonos bencílicos con tres sustituyentes, mientras la reactividad de los bencilcarbaniones no hidrogenados sustituidos por grupos

alquilo o alcoilo era tan baja (probablemente debido a factores estéricos) que su cuaternización nunca había sido posible, lo que constituía una de las principales limitaciones de la metodología. Su menor estabilidad respecto de los bencilcarbaniones secundarios, que hacía cuestionable su formación en las condiciones de reacción utilizadas, podía también justificar el que no se observaran los productos de reacción. Teniendo en cuenta estos aspectos, el uso de los 2-*p*-tolilsulfinilfenilacetnitrilos sustituidos en posición bencílica como nucleófilos (*Esquema 1.44*, ruta **B**) proporcionaría aniones más estables (facilitando así su formación) y con menor impedimento estérico (el tamaño del grupo ciano es muy inferior al de los grupos carbonados u oxigenados) que los hasta ahora estudiados, lo que hacía concebible una evolución satisfactoria. Adicionalmente, con esta metodología podríamos abordar la preparación de centros cuaternarios totalmente carbonados (cuando R = alquilo).

Las etapas a cubrir en esta investigación, que pueden considerarse como objetivos concretos de la misma, se pueden cifrar en los siguientes puntos que constituirán el objetivo de los siguientes tres capítulos de esta memoria:

1.- Estudio de las reacciones de adición nucleofílica de diferentes fuentes de cianuro a 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído y a aldiminas derivadas del mismo. Con ellas se pretende investigar la influencia que el grupo sulfinilo puede tener sobre la reactividad y, sobre todo, diastereoselectividad del proceso (*Figura 1.6*). La búsqueda y obtención de las condiciones experimentales y los intentos de extender estas reacciones a las cetonas correspondientes serán objeto del capítulo 2 de esta Memoria.

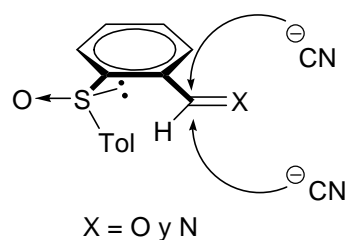


Figura 1.6

2.- Estudio del comportamiento nucleofílico de los aniones bencílicos derivados de las cianhidrinas y los α -aminonitrilos previamente sintetizados con el fin de obtener centros bencílicos terciarios enantioméricamente enriquecidos. Se ensayaran diferentes bases, contraiones y electrófilos, comprobando el papel de cada una de ellas así como el desempeñado por el grupo sulfinilo en los diferentes casos, tanto en cuanto a su capacidad de estabilizar los aniones intermedios formados como en cuanto a su potencial como auxiliar quiral capaz de dirigir el curso estereoquímico de la reacción con electrófilos (*Figura 1.7*). Estudios estructurales y teóricos ayudarán a encontrar una racionalización satisfactoria de los resultados experimentales y completarán el contenido del capítulo 3 de esta Memoria.

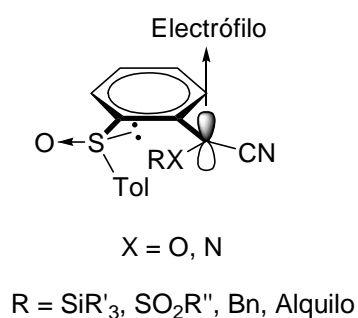
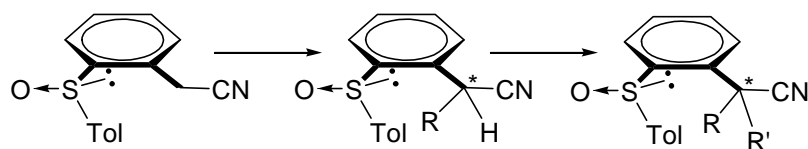


Figura 1.7

3.- Una vez encontradas y optimizadas las condiciones experimentales que permiten acceder a cianhidrinas y α -aminonitrilos enantioméricamente enriquecidos sobre carbonos bencílicos terciarios, se aplicarán estas condiciones a los fenilacetone nitrilo con el fin de obtener sus derivados α -alquil- ó α,α -dialquilsustituidos con elevadas purzas ópticas. En última instancia se trata de conseguir centros cuaternarios bencílicos totalmente carbonados. Estudios estructurales de RMN relativos a las carbaniones implicados, realizados con el fin de clarificar el curso estereoquímico de las distintas reacciones, completarán el contenido de capítulo 4 de esta memoria. (*Esquema 1.42*).



Esquema 1.42

1.3 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ J. A. Le Bel *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 22, 337.
- ² J. H. Van't Hoff *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 23, 295.
- ³ G. Blaschke, H. P. Kraft, H. Markgraf *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2318.
- ⁴ J. Martel "The Development and Manufacture of Pyrethroid Insecticides"; en "Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds"; A. N. Collins, G. N. Shedrake, J. Crosby (Eds.); Wiley, Chichester, UK, 1992, Cap 4.
- ⁵ a) "Stereochemistry of organic compound"; E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander (Ed.); Wiley, New York, 1994; b) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 343, 5 y referencias citadas.
- ⁶ a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen "Enantiomers, Racemates, and Resolutions"; Krieger Pub Co, 1994; b) K. Kinbara *Synlett*, **2005**, 732; c) E. Fogassy, M. Nogradi, E. Palovics, J. Schindler *Synthesis*, **2006**, 1555.
- ⁷ a) R. S. Ward *Tetrahedron: Asymmetric* **1995**, 6, 1608; b) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36; c) S. Caddick, K. Jenkins *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 447; d) H. Stecher, K. Faber *Synthesis* **1997**, 1; e) M. J. Kim, Y. Ahn, J. Park *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 578; f) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247.
- ⁸ "Handbook of Organic Reagents: Set II, Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis"; L. A. Paquette (Ed.); Wiley 2005.
- ⁹ "Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III"; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.); Springer-Verlag, New York, Inc. 1999.
- ¹⁰ a) "Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis–"; A. Berkessel, H. Grogger (Eds.); Wiley-VCH 2005; b)

"Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures"; P. I. Dalko (Ed.), Wiley-VCH 2007.

¹¹ *"Compendium of Chiral Auxiliary Applications"*; G. Roos (Ed.); Elsevier-Academic Press Inc., U.S. 2001.

¹² I. Fernandez, N. Khier *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.

¹³ a) Para ver una revisión exhaustiva de auxiliares quirales, véase: F. L. Eliel en *"Asymmetric Synthesis"*; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc. London 1983; vol 2, p. 125-155.

¹⁴ a) K. K. Andersen, en *"The Chemist of Sulfones and Sulfoxides"*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling, John Wiley & Sons, New York, 1988, capítulo 3, p. 55-94; b) I. Fernández, N. Khier, F. Alcudia *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789; c) G. Solladié, M. C. Carreño en *"Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects"*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995, 95, 1717-1760; d) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman *J. Am. Chem.* **1997**, 199, 9913; e) M. Cappozzi, M. Annunziata, C. Cardenicchio, F. Naso, G. Spina, P. Torlorella *J. Org. Chem.* **2001**, 60, 5933; f) J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. Aranda, M. Zarzuelo *Org. Lett.* **2003**, 4, 75.

¹⁵ a) P. Caubère, P. Coutrot en *"Comprehensive Organic Synthesis"*; B. M. Trost, I. Fleming, (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, p. 835; b) D. R. Buckle, I. L. Pinto en *"Comprehensive Organic Synthesis"*; B. M. Trost, I. Fleming, (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol.7, p. 124; c) M. Kennedy, M. A. McKerver en *"Comprehensive Organic Synthesis"*; B. M. Trost, I. Fleming, (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 193; d) R. Brückner en *"Comprehensive Organic Synthesis"*; B. M. Trost, I. Fleming (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, p. 899.

¹⁶ a) K. Mislow, J. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319; b) M. Mikolajczyk, J. Drabowicz *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 333.

¹⁷ a) Y. Arai, T. Koizumi *Sulfur Rep.* **1993**, *15*, 41; b) J. L. García Ruano, A. Esteban Gamboa, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez M. I. López-Solera *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3324; c) J. L. García Ruano, M. B. Cid en “*Topics in Current Chemistry*”; P. C. B. Page Ed., Springer: Berlín, 1999, vol. 204, p. 1; d) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 453; e) M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto *ARKIVOC*, **2002**, *4*, 79; f) F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3683; g) J. L. García Ruano, L. González Gutiérrez, A. M. Martín Castro, F. Yuste *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2003; h) A. M. Montaña, P. M. Grima *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 4769; i) J. L. García Ruano, C. Alemparte, F. R. Clemente, L. González Gutiérrez, R. Gordillo, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7169; j) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4315; k) J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522; l) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013; m) J. L. García Ruano, C. Alemparte *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1405; n) M. Ordóñez, V. Guerreiro de la Rosa, F. Alcudia, J. M. Llera *Tetrahedron* **2004**, *60*, 871; o) R. Fernández de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, A. Viso *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136.

¹⁸ a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. M. Martín, C. Pedregal, J. H. Rodríguez, A. Rubio, J. Sánchez, G. Solladié *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120; b) G. Solladié *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 443; c) G. Hanquet, X. J. Salom-Roig, S. Lanners, L. Gressot-Kempf, G. Solladié *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1291; d) S. Nakamura, J. Nakayama, T. Toru *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5766; e) M. C. Carreño, R. Des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779; f) M. C. Carreño, R. Des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié *Org. Lett.* **2004**,

- 6, 297; g) J. L. Ruano García, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1796.
- ¹⁹ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **2000**, 4, 261; b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2507; c) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Org. Lett.* **2002**, 4, 55; d) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández *Tetrahedron* **2006**, 62, 1245.
- ²⁰ a) R. Fernández de la Pradilla, A. Viso *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **1998**, 2, 343; b) R. Fernández de la Pradilla, M. V. Buergo, P. Manzano, C. Montero, J. Priego, A. Viso, F. H. Cano, M. P. Martínez Alcázar *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797; c) R. Fernández de la Pradilla, P. Manzano, C. Montero, J. Priego, M. Martínez-Ripoll, L. A. Martínez-Cruz *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755.
- ²¹ a) G. H. Posner en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappaport, C. J. M. Stirling Eds., John Wiley & Sons: New York, 1988, p. 823; b) G. H. Posner *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72; c) S. Nakamura, Y. Watanabe, T. Toru *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1758; d) M. C. Carreño, M. Ribagorda, G. H. Posner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2753; e) M. C. Carreño, C. García Luzón, M. Ribagorda *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 6027; f) F. Brebion, B. Delouvire, F. Nájera, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Vaissermann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5342; g) R. Fernández de la Pradilla, A. Viso, S. Castro, J. Fernández, P. Manzano, M. Tortosa *Tetrahedron* **2004**, 60, 8171.
- ²² a) J. L. García Ruano, D. Barros, M. C. Maestro, R. Araya-Maturana, J. Fischer *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462; b) J. L. García Ruano, D. Barros, M. C. Maestro, A. M. Z. Slawin, P. C. B. Page *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6027; c) G. Solladié, C. Bauder, E. Arce-Dubois, Y. Pasturel-Jacope *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2923; d) S. Nakamura,

- Y. Uchiyama, R. Fukinbara, Y. Watanabe, T. Toru *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2381;
- e) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro *Tetrahedron* **2006**, 62, 12297.
- ²³ a) N. Díaz Buezo, I. Alonso, J. C. Carretero *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7129; b) N. Díaz Buezo, O. García Mancheño, J. C. Carretero *Org. Lett.* **2000**, 2, 1451; c) N. Díaz Buezo, J. C. de la Rosa, J. Priego, I. Alonso, J. C. Carretero *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3890.
- ²⁴ a) J. Adrio, J. C. Carretero *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7411; b) J. Adrio, J. C. Carretero *Synthesis* **2001**, 1888; c) M. Rodríguez Rivero, J. C. de la Rosa, J. C. Carretero *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14992; d) M. Rodríguez Rivero, I. Alonso, J. C. Carretero *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5443.
- ²⁵ a) P.-E. Broutin, F. Colobert *Org. Lett.* **2003**, 5, 3281; b) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. R. de Arellano, M. Medio-Simón, G. Asensio *Org. Lett.* **2003**, 5, 1705; c) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. R. de Arellano, M. Medio-Simón, D. Peine, G. Asensio *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8070; d) M. Medio-Simón, C. Mollar, N. Rodríguez, G. Asensio *Org. Lett.* **2005**, 7, 4669.
- ²⁶ a) D. Seebach, R. Inwinkefried, T. Weber en "*Modern Synthetic Methods*"; R. Scheffold. Ed., Springer: Berlin, 1986, vol. 4, p. 125; b) "*Asymmetric Synthesis*"; H. Morrison. (Ed.); Academic Press, Orlando, 1983-1985, vols. 1-5.
- ²⁷ a) J. W. Steed, J. L. Atwood en "*Supramolecular Chemistry*"; Wiley: New York, 1991; b) J.-M. Lehn "*Supramolecular Chemistry*"; VCH: Weinheim, 1995; c) D. Philip, F. G. Stoddart *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155.
- ²⁸ Revisiones bibliográficas sobre inducción a larga distancia: a) H. J. Mitchell, A. Nelson, S. Warren *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1899; b) H. Sailes, A. Whiting. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1785; c) K. Mikami, M. Shimizu, H.-C. Zhang, B. E. Maryanoff *Tetrahedron* **2001**, 57, 2917.

- ²⁹ A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2801.
- ³⁰ D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5654.
- ³¹ a) P. Beak, A. I. Meyers *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356; b) D. R. Anderson, N. C. Faibish, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7553; c) K. M. B. Gross, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 315; d) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206.
- ³² P. Linnane, N. Magnus, P. Magnus *Nature* **1997**, 385, 799.
- ³³ J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo *Org. Lett.* **2001**, 3, 773.
- ³⁴ a) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. K. Kung *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 656; b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinsty, D. J. Kopecky, J. L. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496; c) A. G. Myers, P. Schnider, S. Kwon, D. W. Kung *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3322.
- ³⁵ M. Shimizu, K. Mikami *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6105.
- ³⁶ a) A. H. McNeil, E. J. Thomas *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6239; b) J. S. Carey, E. J. Thomas *Synlett* **1992**, 585; c) A. Teerawutgulrag, E. J. Thomas *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2863; d) L. A. Hobson, M. A. Vicent, E. J. Thomas *Chem. Comm.* **1998**, 899.
- ³⁷ J. S. Carey, E. J. Thomas *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3935.
- ³⁸ J. S. Carey, E. J. Thomas *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 283.
- ³⁹ a) D. J. Hallet, E. J. Thomas *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 657; b) D. J. Hallet, E. J. Thomas *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 4, 2575.
- ⁴⁰ a) P. Castreno, E. J. Thomas, A. P. Weston *Tetrahedron* **2007**, 48, 337; b) E. J. Thomas, A. P. Weston *Tetrahedron* **2007**, 48, 341.
- ⁴¹ S. V. Ley, L. R. Cox, G. Meek, K.-H. Metten, C. Piqué, J. M. Worrall *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3299.

- ⁴² Y. Takemoto, K. Yshii, A. Honda, K. Okamoto, R. Yanada, T. Ybuka *J. Chem. Soc., Chem. Common.* **2000**, 1445.
- ⁴³ a) J. Clayden, A. Lund, L. Vallverdú, M. Helliwell *Nature* **2004**, 431, 966; b) J. Clayden, L. W. Lai, M. Helliwell *Tetrahedron* **2004**, 60, 4399; c) M. S. Betson, J. Clayden, H. K. Lam, M. Helliwell *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1241.
- ⁴⁴ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.
- ⁴⁵ a) A. M. Martín Castro *Chem. Rev.* **2003**, 961; b) M. Nublemeyer *Synthesis* **2003**, 961.
- ⁴⁶ E. K. Dorling, E. J. Thomas *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 471.
- ⁴⁷ Y. Arai *Rev. Heteroatom. Chem.* **1999**, 21, 65.
- ⁴⁸ a) Y. Arai, A. Suzuki, T. Masuda, Y. Masaki, M. Shiro *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1765; b) G. Solladié, G. Hanquet, C. Rolland *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5847; c) G. Solladié, G. Hanquet, C. Rolland *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 177; d) G. Solladié, F. Colobert, F. Sommy *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1227; e) G. Solladié, G. Hanquet, I. Izzo, R. Crumbie *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3071; f) S. Nakamura, M. Kuroyanagi, Y. Watanabe, T. Toru *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3143.
- ⁴⁹ S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru *Tetrahedron* **2001**, 57, 8469.
- ⁵⁰ S. Nakamura, H. Yasuda, Y. Watanabe, T. Toru *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8640.
- ⁵¹ I. Izzo, R. Crumbie, G. Solladié, G. Hanquet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1503.
- ⁵² L. D. Girodier, F. P. Rouessac *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1203.
- ⁵³ a) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki, T. Koizumi *Heterocycles* **1994**, 38, 8; b) Y. Arai, A. Suzuki, T. Masuda, Y. Masaki, M. Shiro *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 2913.

- ⁵⁴ a) S. Nakamura, H. Yasuda, Y. Watanabe, T. Toru *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4157; b) H. Sugimoto, S. Nakamura, Y. Shibata, N. Shibata, T. Toru *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337.
- ⁵⁵ S. Nakamura, H. Yasuda, T. Toru *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1509.
- ⁵⁶ A. Almorín, M. C. Carreño, A. Somoza, A. Urbano *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5597.
- ⁵⁷ a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758; b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3687; c) M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Commun.* **2002**, 3052.
- ⁵⁸ M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755.
- ⁵⁹ a) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki *Synlett* **1997**, 1459; b) Y. Arai, T. Masuda, S. Yoneda, Y. Masaki, M. Shiro *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 258.
- ⁶⁰ a) Y. Arai, S. Yoneda, T. Masuda, Y. Masaki *Heterocycles* **2000**, *53*, 1479; b) Y. Arai, S. Yoneda, T. Masuda, Y. Masaki *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 615.
- ⁶¹ S. Nakamura, M. Oda, H. Yasada, T. Toru *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8469.
- ⁶² Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki, M. Shiro *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1199.
- ⁶³ J. L. García Ruano, J. Alemán, M. T. Aranda, M. A. Fernández-Ibáñez, M. M. Rodríguez-Fernández, M. C. Maestro *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10067; b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796.
- ⁶⁴ a) Y. Arai, K. Ueda, J. Xie, Y. Masaki *Synlett* **2001**, 529; b) Y. Arai, K. Ueda, J. Xie, Y. Masaki *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1609.
- ⁶⁵ Y. Arai, M. Kasai, Y. Masaki *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 733.
- ⁶⁶ P. Pollet, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4512.

- ⁶⁷ N. Le Fur, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2609.
- ⁶⁸ G. Grach, J. S. de Oliveira-Santos, J.-F. Lohier, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9572.
- ⁶⁹ a) F. Márquez, A. Llevaria, A. Delgado *Org. Lett.* **2000**, *2*, 547; b) F. Márquez, R. Montoro, A. Llevaria, E. Lago, E. Molins. A. Delgado *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 308.
- ⁷⁰ Tesis Doctoral de Miguel Ángel Toledo, UAM, 1999.
- ⁷¹ J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, J. M. Aguirre, M. T. Aranda, J. Fisher *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736.
- ⁷² C. C. Wang, J. J. Li, H. C. Huang, L. F. Lee, D. B. Reitz *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2711.
- ⁷³ J. L. García Ruano, J. Alemán, F. A. Soriano *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677.
- ⁷⁴ J. L. García Ruano, J. Alemán *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513.
- ⁷⁵ Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914.
- ⁷⁶ Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8525.
- ⁷⁷ J. L. García Ruano, J. Alemán, C. Belen *Synthesis* **2006**, 687.
- ⁷⁸ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048.
- ⁷⁹ J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, J. Aguirre *Chem. Eur. J.* **2007** (aceptada).
- ⁸⁰ J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. L. Aguirre *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5383.
- ⁸¹ J. L. García Ruano, M. T. Aranda, M. Puente *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099.
- ⁸² J. L. García Ruano, J. Alemán, M. T. Aranda, M. J. Arévalo, A. Padwa *Org. Lett.* **2005**, *7*, 19.
- ⁸³ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Padwa *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1757.

- ⁸⁴ H. H. Hua, G. S.-Z. Zingde, S. Venkataraman *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4088.
- ⁸⁵ H. H. Hua, S. Venkataraman, R. Chan-Yu-King, J. V. Paukstelis *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4741.
- ⁸⁶ H. Watanabe, H. Shimizu, K. Mori *Synthesis*, **1994**, 1249.
- ⁸⁷ M. Obringer, F. Colobert, B. Neugnot, G. Solladié *Org. Lett.* **2003**, *5*, 629.
- ⁸⁸ a) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki *Chem. Lett.* **1997**, 145; b) Y. Arai, T. Masuda, Y. Masaki *J. Chem., Perkin Trans. 1* **1999**, 2165; c) Y. Arai, T. Katori, Y. Masaki *Heterocycles* **2006**, *68*, 1025.
- ⁸⁹ J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266.
- ⁹⁰ K. Fuji, T. Kawabata *Chem. Eur. J.* **1998**, 373.

CAPÍTULO 2

ADICIONES NUCLEOFÍLICAS ESTEREOSELECTIVAS DE CIANURO A ENLACES CARBONÍLICOS E IMÍNICOS

2.1 ADICIÓN NUCLEOFÍLICA ESTEREOSELECTIVA DE CIANURO A ENLACES CARBONÍLICOS

2.1.1 Antecedentes.

Entre las diferentes familias de compuestos orgánicos las cianhidrinas representan uno de los intermedios sintéticos más versátiles¹ ya que pueden ser transformados fácilmente en un gran número de compuestos altamente funcionalizados de enorme interés, como son ácidos α -hidroxicarboxílicos^{2b,d}, α -hidroxicetonas^c, piperidinas 2,3-disustituidas³, 1,2-aminoalcoholes⁴, α -fluoronitrilos⁵, α -azidonitrilos⁶, aziridinas⁷, etc. (Esquema 2.1). Esta elevada versatilidad química, unido al auge experimentado por la síntesis asimétrica mediada por complejos metálicos quirales o por catalizadores orgánicos

¹ Revisiones bibliográficas de cianhidrinas: a) R. J. H. Gregory *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649; b) M. North *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147; c) J.-M. Brunel, I. P. Holmes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2752; d) M. North "Science of Synthesis (Houben-Weyl)", S.-i. Murahashi (Ed.); Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol 19, p. 235; e) "Synthesis and Applications of non-recemic cyanohydrins and α -aminonitriles"; M. North (Ed.); Tetrahedron 2004, vol. 60 (symposium-in-print n° 109).

² a) K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181; c) M. C. Pirrung, S. W. Shuey *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3890; d) S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T. Kajiura, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1294; d) M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. Van de Vusse *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9564.

³ M. I. Monterde, R. Brieva, V. Gotor *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 525.

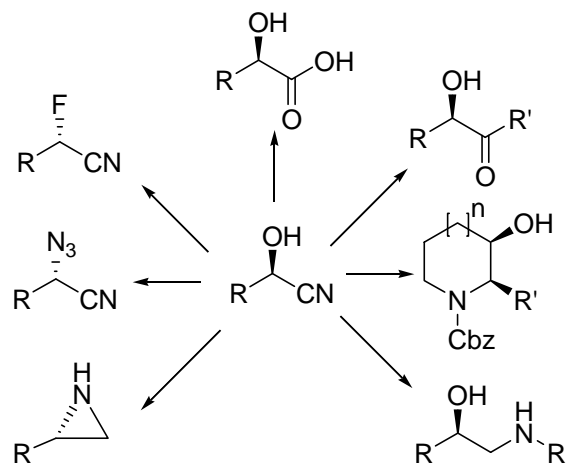
⁴ a) W. R. Jackson, H. A. Jacobs, B. R. Matthews, G. S. Jayatilake, K. G. Watson *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1447; b) Y. Lu, C. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 893; c) R. F. C. Brown, A. C. Donohue, W. R. Jackson, T. D. McCarthy *Tetrahedron* **1994**, 50, 13739; d) I. Tellitu, D. Badía, E. Domínguez, F. J. García *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1567; e) X. Zhao, X. Wan *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27, 513; f) F. Effenberger, J. Eichhorn *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 469.

⁵ U. Stelzer, F. Effenberger *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 161.

⁶ F. Effenberger, A. Kremser, U. Stelzer *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 607.

⁷ F. Effenberger, U. Stelzer *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 283.

(organocatálisis), y al incremento en la demanda de productos enantioméricamente enriquecidos por parte del sector industrial, han impulsado el desarrollo de numerosas estrategias sintéticas que permitan obtener dichos agrupamientos funcionales de forma estereocontrolada.



Esquema 2.1

Este extraordinario potencial sintético ha sido aprovechado con éxito para la síntesis de productos naturales y compuestos con elevada actividad biológica. Ejemplos representativos son la (S)-(-)-frontalina⁸, N-acetil-L-daunosamina⁹, (+)-biotina¹⁰, (-)-epotilona A y B¹¹ y (S)-oxibutinina¹² (Figura 2.1), entre otros¹³.

⁸ T. Sagai, H. Kakeya, H. Ohta *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4643.

⁹ F. Effenberger, J. Roos *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1085.

¹⁰ M. Seki, Y. Mori, M. Hatsuda, S.-I. Yamada *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527.

¹¹ D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10521.

¹² S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8647.

¹³ a) R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 205; b) R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2149; c) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908; d); e) K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki *Heterocycles* **2003**, 59, 369.

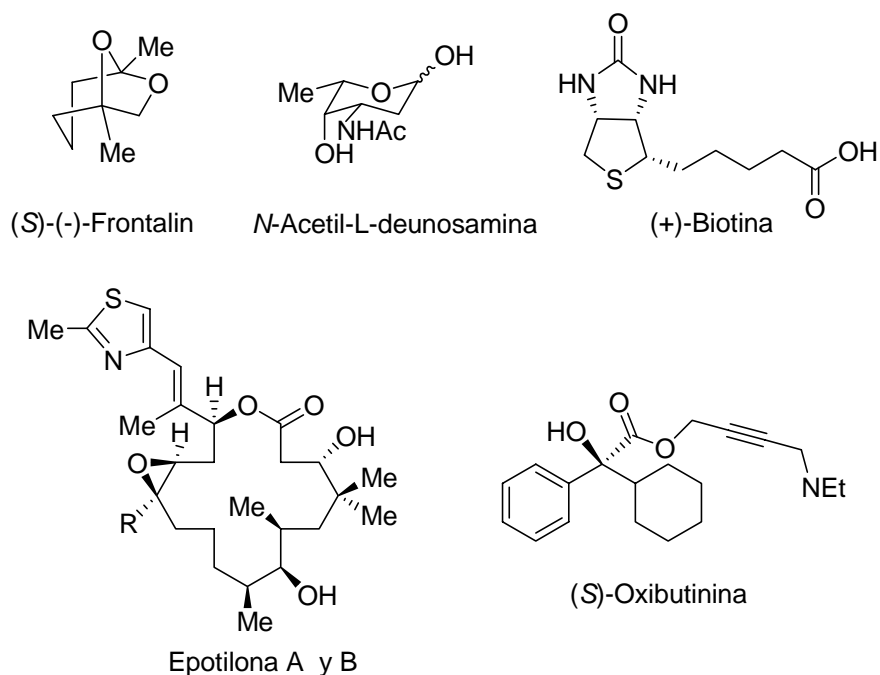


Figura 2.1

El agrupamiento estructural homoquiral de α -cianhidrinas también se encuentra presente en la estructura molecular de productos naturales tales como el glucósido cianogénico amigdalina¹⁴ y el insecticida esfenvalerato¹⁵ (Figura 2.2).

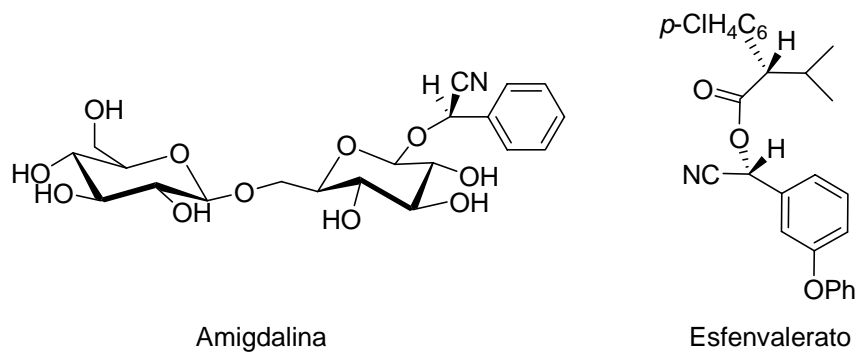


Figura 2.2

¹⁴ E. Araya, A. Rodríguez, J. Rubio, A. Spada, J. Juglar, A. Llebaria, C. Lagunas, A. G. Fernández, S. Spisani, J. J. Pérez *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1493.

¹⁵ N. W. Fadnavis, R. L. Babu, G. Sheelu, A. Deshpande *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1695.

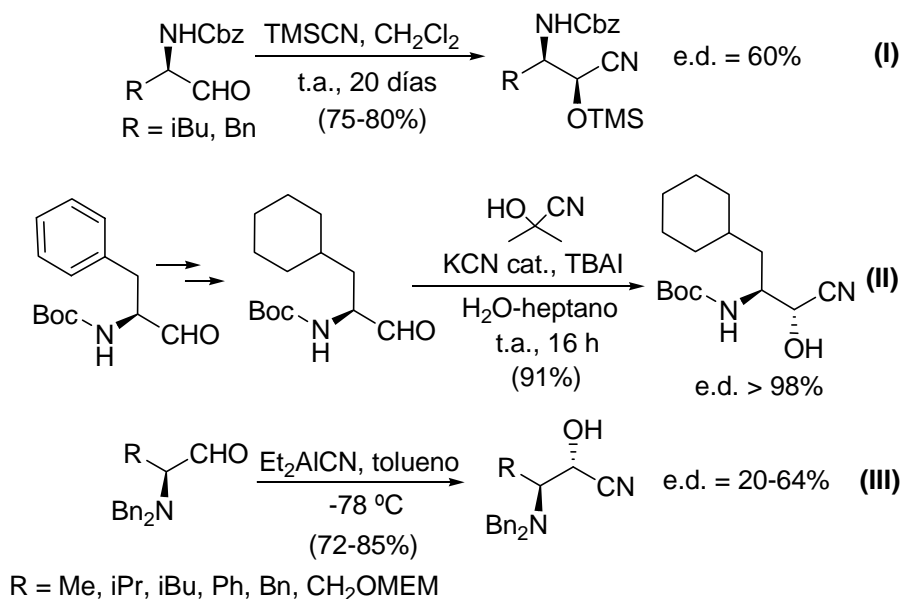
Dentro de los métodos de síntesis asimétrica de cianhidrinas encontramos métodos diastereoselectivos y enantioselectivos. En cuanto a los primeros deberíamos distinguir entre los que se llevan a cabo sobre moléculas en cuya constitución existen fragmentos asimétricos homoquirales capaces de dirigir el curso estereoquímico de la reacción, y los que se aplican a sustratos portadores de auxiliares quirales, agrupamientos eventuales que incorporados a la molécula para controlar la estereoselectividad del proceso, son eliminados una vez cumplida su función.

En relación con los primeros, destaca la eficacia mostrada por los aminoácidos, cuya reducción conduce a α -aminoaldehídos, que son precursores ideales de β -amino- α -hidroxiácidos mediante reacción de hidrocianación y posterior hidrólisis. En esta línea destacan los trabajos publicados por R. Herranz¹⁶ (hidrocianación de L-leucinal con excesos diastereoisoméricos en torno al 60%) (*Esquema 2.4, I*), M. A. Schwindt¹⁷ (hidrocianación de L-fenilalanina) (*Esquema 2.4, II*), y por R. Pedrosa¹⁸ (*Esquema 2.4, III*), que aplica esta metodología con varios α -aminoaldehídos y obtiene moderadas diastereoselectividades. En estos sustratos de partida, fácilmente accesibles en forma enantioméricamente pura, se aúnan la capacidad esterocontroladora y la versatilidad química, habiéndose empleado como intermedios en la preparación de diferentes compuestos con actividad biológica.

¹⁶ a) R. Herranz, J. Castro-Pichel, S. Vinuesa, M. T. García-López *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2232;
b) R. Herranz, J. Castro-Pichel, M. T. García-López *Synthesis* **1989**, 703.

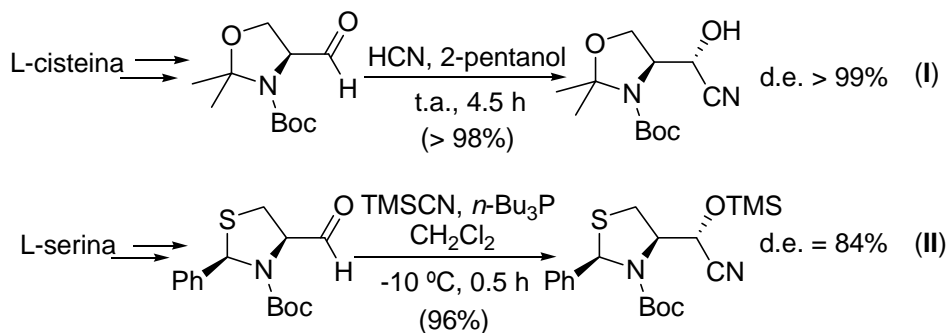
¹⁷ M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. Van De Vusse *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9564.

¹⁸ J. M. Andrés, M. A. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 347.



Esquema 2.4

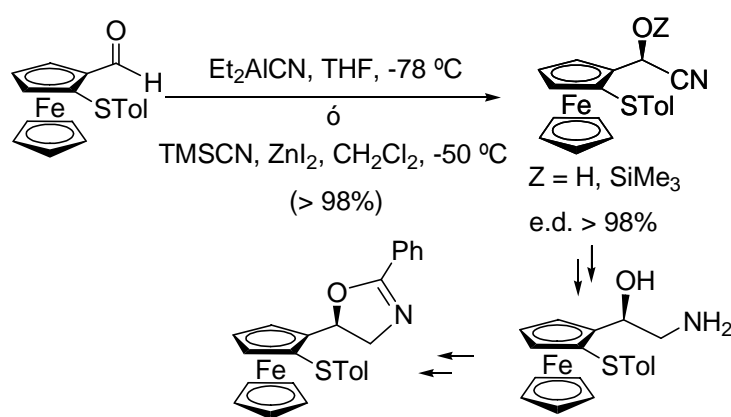
El aldehído de Garner (*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden-L-serinal)¹⁹ (*Esquema 2.5, I*) y su equivalente sulfurado²⁰ (*Esquema 2.5, II*) se han revelado igualmente como buenos electrófilos quirales capaces de inducir procesos de hidrocianación con excesos diastereoisoméricos de moderados a excelentes.



Esquema 2.5

¹⁹ G. W. M. Jan Marcus, J. B. Vandermeulen, A. van der Gen *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1617.

También se han utilizado como sustratos de hidrocianaciones diastereoselectivas compuestos carbonílicos con quiralidad planar. Es el caso de la reacción del (*S*)-(2-*p*-tolilsulfenil)ferrocenocarboxialdehído con cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN), que proporciona las correspondientes cianhidrinas diastereoisoméricamente puras²¹. Estas han sido empleadas en la preparación de otros compuestos no racémicos de interés sintético (ferrocenilaminoalcoholes, ferroceniloxazolininas) con quiralidad axial y central²² (*Esquema 2.5*).



Esquema 2.5

En cuanto a las estrategias enantioselectivas que permiten acceder a α -cianhidrinas con altas purezas ópticas, en los últimos años, se han desarrollado procedimientos de catálisis enzimática, así como otros basados en catálisis metálica en presencia de ligandos quirales y en organocatálisis, lo que ha

²⁰ M. Seki, Y. mori, M. Hatsuda, S.-I. Yamada *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527.

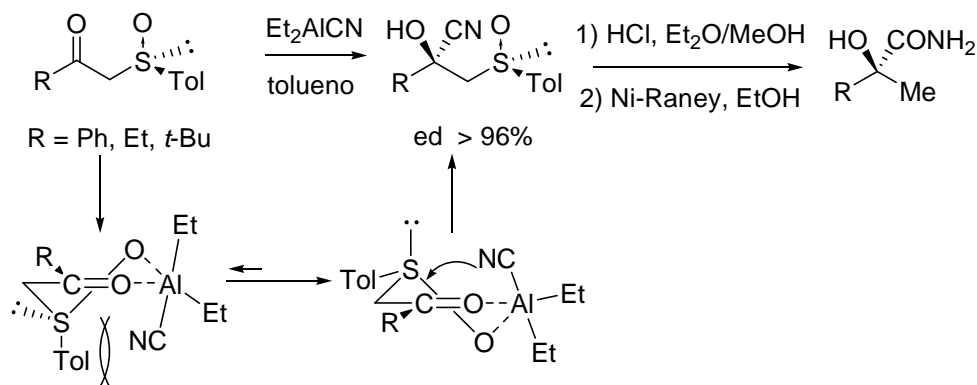
²¹ L. Bernardi, B. F. Bonini, E. Capitò, G. Desole, C. Femoni, M. Fochi, M. Comes-Franchini, M. Mincio, A. Ricci *Arkivoc* **2004**, (ii), 72.

²² L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, C. Femoni, M. Fochi, A. Ricci *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1133.

permitido optimizar metodologías altamente enantioselectivas de adición nucleofílica de ión cianuro a compuestos carbonílicos.

En cuanto a la utilización de auxiliares quirales, los resultados más sobresalientes relativos a la hidrocianación de compuestos carbonílicos, se basan en el empleo del grupo sulfinilo. Estas transformaciones han sido ampliamente estudiadas en nuestro grupo de investigación sobre sustratos del tipo 2-sulfinilcetonas²³, consiguiéndose excesos diastereoisoméricos superiores al 96% mediante el uso de cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN). Ya se había demostrado en nuestro grupo que los reactivos de aluminio son capaces de coordinarse al oxígeno sulfinílico, con lo que la transferencia de la especie nucleofílica se produce de forma intramolecular. Para el caso concreto del cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN), la elevada diastereoselectividad obtenida, así como el sentido de la misma, se han explicado admitiendo que la deficiencia electrónica del aluminio del reactivo, incrementado por al estar unido a un grupo nitrilo, permite la formación de un quelato bidentado al coordinarse simultáneamente a los oxígenos sulfinílico y carbonílico. La estructura de pirámide trigonal de este quelato, que sitúa al grupo ciano en posición apical, provoca el alargamiento y debilitamiento del enlace Al-CN , situación que conlleva la transferencia estereoselectiva del cianuro de una forma más eficaz (*Esquema 1.1*).

²³ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3195;
b) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235.



Esquema 1.1

En los β -cetossulfonatos portadores de un átomo quiral en posición α , donde existe competencia entre los centros quirales por el control de la estereoselectividad (inducción 1,2 y 1,3), se ha observado un papel predominante del grupo sulfinilo^{23b}.

Debido a los buenos resultados obtenidos sobre estos sustratos, también se ha estudiado la aplicabilidad de esta metodología^{23a} sobre otros sustratos como α -sulfinilcicloalcanonas²⁴ y α -sulfinilaldehídos²⁵. En ambos casos las reacciones de hidrocianación transcurren con elevados niveles de estereoselectividad.

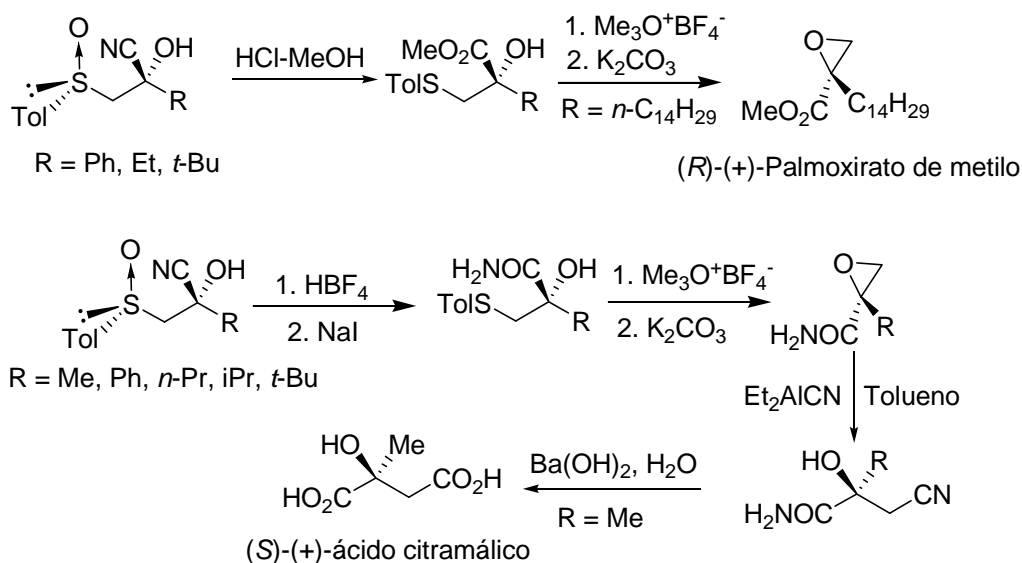
Una vez optimizada la metodología empleada, se aplicó a la síntesis de estructuras polifuncionales con actividad biológica como son ácidos glicídicos²⁶ [(*R*)-palmoxirato de metilo] o derivados del ácido málico²⁷ (Esquema 1.2).

²⁴ A. Escribano, J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *Tetrahedron* **1994**, 50, 7567.

²⁵ M. M. Cifuentes, J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, I. Fernández *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 859.

²⁶ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 533; b) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, A. C. Rubio Flamarique *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3503.

²⁷ J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, A. C. Rubio Flamarique *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1321.



Esquema 1.2

Posiblemente el método de mayor relevancia para la obtención de cianhidrinas ópticamente puras sea el empleo de enzimas²⁸. Esto se debe, por una parte, a su eficacia catalítica y, por otra, al atractivo que para la industria supone su uso en disoluciones acuosas y su biodegradabilidad. Las oxinitrilasas catalizan la adición de cianuro de hidrógeno a compuestos carbonílicos. Las (*R*)-oxinitrilasas, aisladas de numerosos frutos, especialmente de almendras, son comerciales y ampliamente utilizadas debido a su eficacia catalítica. Las (*S*)-oxinitrilasas no se obtienen tan fácilmente a partir de recursos naturales pero su alta demanda y los grandes avances en biotecnología han hecho posible su clonación y sobreexpresión. Existen oxinitrilasas aisladas del manzano, albaricoque, cerezo, ciruelo²⁹ o lino³⁰, que son respectivamente específicas de

²⁸ G. Seoane *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 283.

²⁹ E. Kiljunen, L. T. Kanerva *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1225.

³⁰ J. Albrecht, I. Jansen, M.-R. Kula *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1993**, 17, 191.

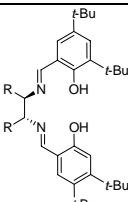
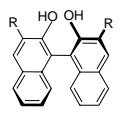
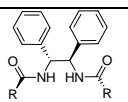
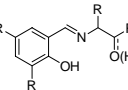
aldehídos aromáticos, alifáticos, impedidos, conjugados con doble enlaces o metilcetonas.

Por otro lado, el gran desarrollo experimentado por la catálisis asimétrica en las dos últimas décadas, se ha visto perfectamente reflejado en la síntesis enantioselectiva de cianhidrinas. En general, los ligandos más utilizados en estos procesos son los derivados con simetría C_2 tipo Salen o BINOL, si bien también se ha descrito el empleo de muchos otros de simetría C_1 (Tabla 2.1). En cuanto a los metales empleados, el titanio es el predominante, aunque también podemos encontrar frecuentemente catalizadores de vanadio y aluminio. Las fuentes de cianuro también son diversas; inicialmente el más popular fue el cianuro de hidrógeno, pero debido a su peligrosidad se ha ido sustituyendo por cianuro de trimetilsililo. Otras fuentes de cianuro utilizadas son los cianuros de sodio y de potasio aunque presentan el problema de su baja solubilidad. Más recientemente, se ha popularizado el empleo de cianoformiato de metilo, etilo y bencilo³¹ y cianofosfonato de dietilo³² en catálisis quiral. Estos tres últimos, junto con el cianuro de trimetilsililo, presentan la ventaja de proporcionar directamente cianhidrinas O-protegidas en el mismo medio de reacción, lo que confiere gran estabilidad a los productos de reacción facilitando su aislamiento y la determinación de su riqueza enantiomérica, así como su utilización posterior. Algunos de los resultados más sobresalientes obtenidos con catalizadores quirales metálicos en la síntesis enantioselectiva de cianhidrinas se encuentran recogidos en la Tabla 2.1, donde se indican los ligandos más eficaces junto con los metales más frecuentemente empleados, la fuente de ión cianuro y el autor del trabajo.

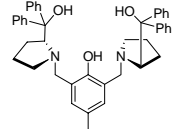
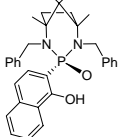
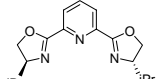
³¹ A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

³² A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3837.

Tabla 2.1 Catálisis asimétrica metálica en hidrocianación de aldehídos

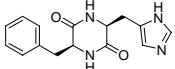
| Ligando | Met | Cianuro | Sustrato (e.e.%) | Autores y referencia |
|--|-----|-----------------------|---|---|
|  | Ti | EtOCOCN | Aldehídos arílicos (76-95%) | M. North ³³ y C. Morberg ³⁴ |
| | Ti | KCN/Ac ₂ O | Aldehídos arílicos (88-95%) | N. H. Khan ³⁵ |
| | Al | TMSCN | Aldehídos arílicos (72-86%) | S. S. Kim ³⁶ |
| | V | TMSCN | Fenilpropanal (90%) | T. Katsuki ³⁷ |
| | Ti | TMSCN | Benzaldehído (89%) | L. Pu ³⁸ |
|  R = OH, CH ₂ P(O)Ph ₂ , CH ₂ NEt ₂ , CH ₂ -morfolina | Y | EtOCOCN | Aldehídos arílicos (89-92%) y alquílicos (82-97%) | M. Shibasaki ³⁹ |
| | Al | MeOCOCN | Aldehídos arílicos (26-98%), alquílicos (36-98%) y α,β-conjugado (36-98%) | C. Nájera y J. M. Saá ⁴⁰ |
| | Al | TMSCN | Aldehídos alquílicos (95-99%) | L. Pu ⁴¹ |
| | Li | TMSCN | Aldehídos arílicos (81-98%) | K. Ishihara ⁴² |
|  | Ti | TMSCN | Aldehídos arílicos (76-92%) | X. Feng ⁴³ |
| | Ti | TMSCN | Aldehídos arílicos (93-99%) | B.-J. Uang ⁴⁴ |
|  | Ti | TMSCN | Aldehídos arílicos (75-94%) | X. Feng ⁴⁵ |
| | Ti | TMSCN | Benzaldehído (85%) | R. Somanathan ⁴⁶ |
| | Ti | TMSCN | Aldehídos arílicos (14-64%) | A. Moyano ⁴⁷ |

³³ Y. N. Belokon, A. J. Blacker, P. Carta, L. A. Clutterbuck, M. North *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10433.³⁴ S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592.³⁵ N. H. Khan, S. Agrawal, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, V. J. Mayani, R. V. Jasra *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3175.³⁶ S. S. Kim, D. H. Song *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777.³⁷ A. Watanabe, K. Matsumoto, Y. Shimada, T. Katsuki *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6229.³⁸ Z.-B. Amaresh, R. Rajaram, N. Decharin, Y.-C. Qin, L. Pu *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2223.³⁹ N. Yamagiwa, Y. Abiko, M. Sugita, J. Tian, S. Matsunaga, M. Shibasaki *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 566.⁴⁰ A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849.⁴¹ Y.-C. Qin, L. Lui, L. Pu *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2381.⁴² M. Hatano, T. Ikeno, T. Miyamoto, K. Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10776.⁴³ Y. Liu, X. Liu, J. Xin, X. Feng *Synlett* **2006**, *7*, 1085.⁴⁴ C.-W. Chang, C.-T. Yang, C.-H. Hwang, B.-J. Uang *Chem. Commun.* **2002**, 54.⁴⁵ Y. Li, B. He, B. Qin, X. Feng, G. Zhang *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7910.⁴⁶ A. Gama, L. Z. Flores-López, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, T. Cole *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1167.⁴⁷ R. M. Moreno, M. Rosol, A. Moyano *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1089.

| | | | | |
|---|----------|----------------|--|--|
|  | Al Ti | TMSCN TMSCN | Aldehídos arílicos (60-86%) Aldehídos arílicos (70-95%) | B. M. Trost ⁴⁸ Y. H. Kim ⁴⁹ |
|  | Ti | TMSCN | Aldehídos arílicos (35-98%) | Z. Zhou ⁵⁰ |
|  | Yb | TMSCN | Aldehídos arílicos (60-91%) y alquílicos (45-60%) | H. C. Aspinall ⁵¹ |

Otro de los métodos más utilizados en los últimos años para abordar la síntesis asimétrica de cianhidrinas es la organocatálisis, caracterizada principalmente por la ausencia de metales, lo que supone un gran atractivo para la industria farmacéutica. La organocatálisis se basa en la activación del nucleófilo y/o del electrófilo mediante ácidos y bases de Lewis y de Brønsted que, como regla general, son moléculas de reducido tamaño, con grupos donadores de enlaces de hidrógeno. Un breve resumen de los resultados más destacados obtenidos mediante organocatálisis en síntesis de cianhidrinas enantioméricamente puras se encuentra recogido en la *Tabla 2.2*.

Tabla 2.2. Organocatálisis en hidrocianación de aldehídos

| Ligando | Cianuro | Sustrato (e.e. %) | Autores y referencia |
|---|---------|--|------------------------|
|  | HCN | Aldehídos arílicos (78-98%) y alquílicos (18-71%) | S. Inoue ⁵² |

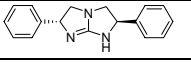
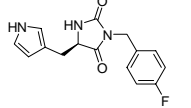
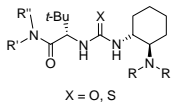
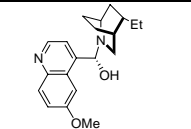
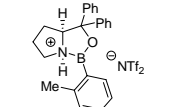
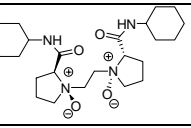
⁴⁸ B. M. Trost, S. Martínez-Sánchez *Synlett* **2005**, 4, 627.

⁴⁹ Y. B. Kim, M. K. Kim, S. H. Kang, Y. H. Kim *Synlett* **2005**, 13, 1995.

⁵⁰ K. He, Z. Zhou, L. Wang, K. Li, G. Zhao, Q. Zhou, C. Tang *Tetrahedron* **2004**, 60, 10505.

⁵¹ H. C. Aspinall, J. F. Bickley, N. Greeves, R. V. Kelly, P. M. Smith *Organometallics* **2005**, 24, 3458.

⁵² K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181.

| | | | |
|---|-----------------|--|---|
|  | TMSCN | Aldehídos alquílicos (43-70%) | T. Ishikawa ⁵³ |
|  | HCN | 3-Fenoxibenzaldehído (64%) | Z. Zhai ⁵⁴ |
|  | TMSCN MeCOCN | Aldehídos arílicos (61-66%) y alquílicos (51-69%) Aldehídos arílicos (92-94%) y alquílicos (92-94%) | G. Gennari ⁵⁵ B. List ⁵⁶ |
|  | HCN | 3-Fenoxibenzaldehído (36%) | H. Danda ⁵⁷ |
|  | TMSCN | Aldehídos arílicos (90-97%) y alifáticos (90-91%) | E. J. Corey ⁵⁸ |
|  | TMSCN | Aldehídos aromáticos (53-73%) | X. Feng ⁵⁹ |

Tal y como vimos en el apartado anterior, nuestro primer objetivo consistió en estudiar la hidrocianación del (*S*)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (**7**) en que el grupo quiral sulfinilo está separado por tres enlaces covalentes del centro de reacción. Se trata pues de un proceso de inducción 1,4 hasta ahora nunca considerado en los sustratos. A continuación expondremos los resultados obtenidos en este estudio.

⁵³ Y. Kitani, T. Kumamoto, T. Isobe, K. Fukuda, T. Ishikawa *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1653.

⁵⁴ Z. Zhai, J. Chen, H. Wang, Q. Zhang *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1873.

⁵⁵ R. M. Steele, C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, F. Andreoli, N. Vanthuyne, C. Roussel *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 999.

⁵⁶ S. C. Pan, B. List *Org. Lett.* **2007**, 9, 1149.

⁵⁷ H. Danda, K. Chino, S. Wake *Chem. Lett.* **1991**, 20, 731.

⁵⁸ D. H. Ryu, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8106.

⁵⁹ Y. Wen, X. Huang, J. Huang, Y. Xiong, B. Qui, X. Feng *Synlett* **2005**, 16, 2445.

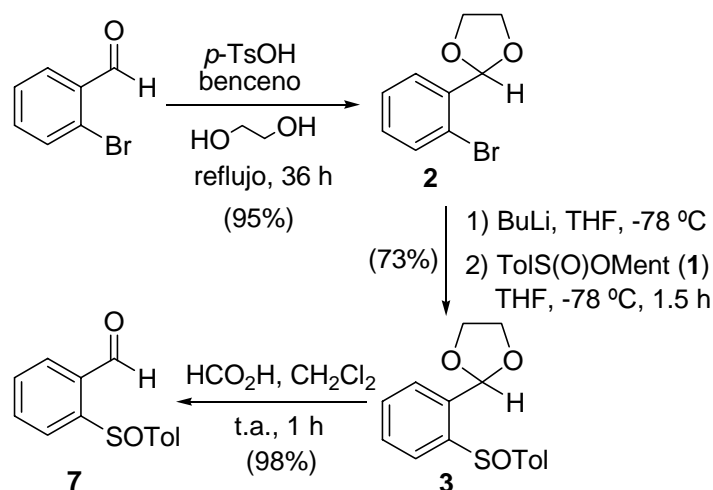
2.1.2 Síntesis de (S)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (7).

La síntesis de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído **7**, sustrato sobre el que íbamos a estudiar la reacción de hidrocianación, se abordó inicialmente mediante el procedimiento experimental descrito por T. Toru⁶⁰ (*Esquema 2.5*) consistente en la preparación del acetal derivado del *orto*-bromobenzaldehído, sulfinilar y posterior hidrólisis del acetal. El acetal **2**, más estable, se preparó por reacción de 2-bromobenzaldehído con etilenglicol en medio ácido⁶¹. La incorporación del grupo sulfinilo se realizó mediante *orto*-litiación seguida de reacción con el agente de sulfinilación [1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**1**)⁶². El empleo de las condiciones experimentales descritas por T. Toru para desproteger su acetal metílico (H₂SO₄, gel de sílice, CH₂Cl₂, t.a., 2 h) no dieron el resultado esperado con el acetal (S)-2-[2-(*p*-toluenosulfinil)fenil]-1,3-dioxolano (**3**), que se recuperó inalterado. Este hecho nos condujo a ensayar la reacción de desprotección con medios ácidos más fuertes (H₂SO₄, HCl, ácido trifluoroacético, ácido acético), obteniéndose los mejores rendimientos químicos en presencia de un exceso de ácido fórmico. En estas condiciones, el aldehído **7**, se preparó con un rendimiento global del 69% para la secuencia de tres etapas representada en el *Esquema 2.5*.

⁶⁰ S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru *Tetrahedron* **2001**, 57, 8469.

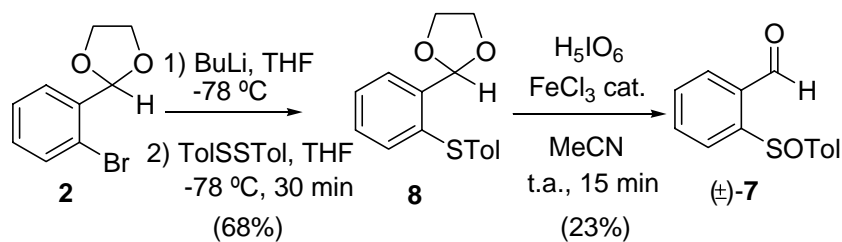
⁶¹ A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1515.

⁶² G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin *Synthesis* **1987**, 173.



Esquema 2.5

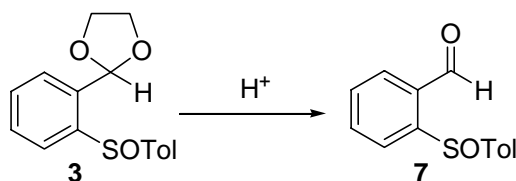
Con el fin de evaluar la pureza enantiomérica del 2-*p*-tolisulfinilbenzaldehído **7** sintetizado por HPLC empleando una fase estacionaria quiral, se hizo necesario preparar **7** en su versión racémica. Para tal fin, tras *orto*-litiación del acetal **2**, se llevó a cabo la sulfenilación con ditolildisulfuro, con lo que pudimos acceder al tioéter **8** con buen rendimiento (*Esquema 2.6*). El tratamiento de **8** con H_5IO_6 en presencia de cantidades catalíticas de FeCl_3 en acetonitrilo provocó, simultáneamente, la oxidación del tioéter a sulfóxido y la desprotección de la función acetal, obteniéndose en una sola etapa sintética el 2-*p*-tolisulfinilbenzaldehído (\pm)-**7**, con un rendimiento del 23%. Dado que la finalidad de esta síntesis era disponer de una muestra racémica para el análisis por HPLC, no realizamos estudios encaminados a mejorarlo.



Esquema 2.6

Una vez determinados los tiempos de retención de ambos enantiómeros de (±)-7 por HPLC quiral pudimos comprobar que el *p*-tolilsulfinibenzaldehído 7 sintetizado según la secuencia representada en el *Esquema 2.5* se había obtenido parcialmente racemizado. Todos los medios ácidos empleado para efectuar la desprotección del acetal provocaron racemización parcial del grupo sulfinilo (*Tabla 2. 3*).

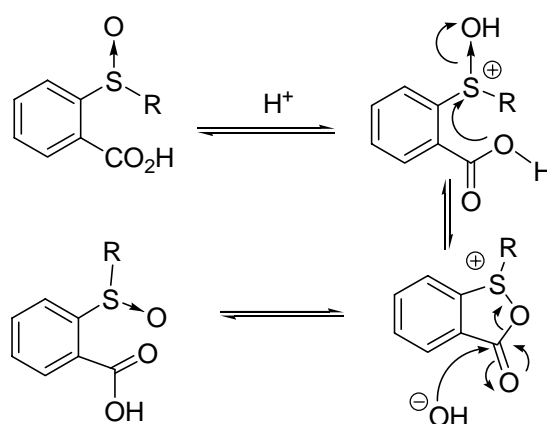
Tabla 2.3 Reacción de desprotección del acetal 3.



| Entrada | Disolvente | Ácido | Tiempo | Conversión | HPLC (e.e.%) |
|---------|---------------------------------|---------------------------------------|--------|------------|--------------|
| 1 | THF | H ₂ SO ₄ (2.5%) | 72 h | 70% | 0% |
| 2 | THF | HCl conc. (5%) | 36 h | 75% | 40% |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ | TFA (25%) | 5 h | 100% | 0% |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ | TFA (5%) | 5 h | 96% | 90% |
| 5 | CH ₂ Cl ₂ | AcOH (25%) | 2 h | 0% | - |
| 6 | - | HCO ₂ H | 5 min | 100% | 80% |

7 CH₂Cl₂ HCO₂H (50%) 1 h 100% 40%

La racemización parcial de vinil sulfóxidos, especialmente en olefinas sustituidas por grupos atractores⁶³, había sido previamente descrita, atribuyéndose a que la inversión piramidal de la función de azufre quiral resulta estar energéticamente favorecida. Por otra parte, también se encuentra descrita la racemización del ácido 2-sulfinilbenzoico en medio ácido. En este caso, se propone una asistencia anquimérica del grupo carboxilo al proceso de racemización del sulfóxido (*Esquema 2.7*)⁶⁴.



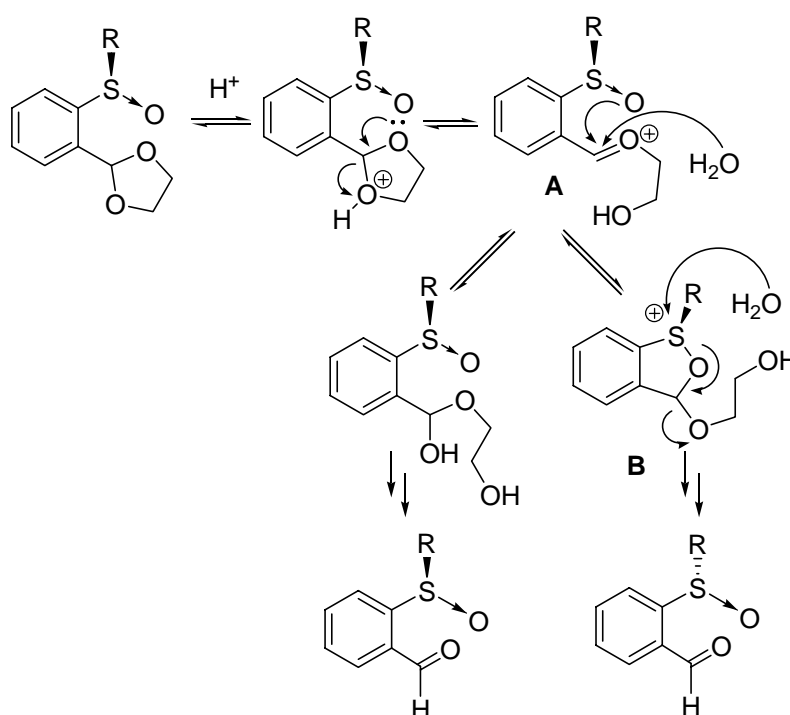
Esquema 2.7

A partir de estos precedentes y una vez comprobado por HPLC quiral que el aldehído **7** no racemizaba espontáneamente, la racemización observada ha de ser una consecuencia de la hidrólisis del acetal. La protonación del oxígeno acetálico en las condiciones ácidas empleadas, facilita la apertura del acetal con

⁶³ a) F. Yuste, B. Ortiz, J. L. García Ruano *Tetrahedron* **2002**, 58, 2631. b) W. S. Jenks, N. Matsunaga, M. Gordon *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1275.

⁶⁴ D. Landini, A. M. Maia, F. Rolla *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1976**, 12, 1288.

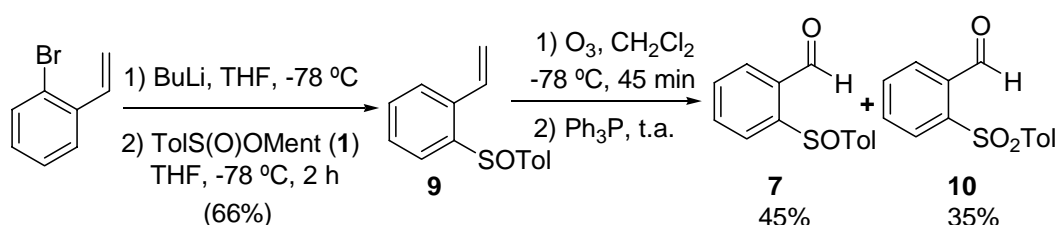
formación del catión **A** (*Esquema 2.8*). Este puede ser atacado por el agua y concluir la hidrólisis al aldehído, sin que se afecte la configuración del azufre que no ha intervenido en el proceso. No obstante también puede ser atacado intramolecularmente por el oxígeno sulfinílico, formándose la sal de alcoxisulfonio **B** (*Esquema 2.8*) que evoluciona con el agua hasta el aldehído, invirtiendo la configuración del azufre. Según se ve en el *Esquema 2.8*, la velocidad relativa de ambas rutas evolutivas determinará el grado de racemización observado.



Esquema 2.8

Con el fin de solventar el problema de la racemización de la función de azufre quiral nos planteamos una ruta alternativa para la obtención del aldehído **7** que evita la utilización de medios ácidos (*Esquema 2.9*). A partir de 2-

bromoestireno, mediante *orto*-litiación con *n*-BuLi, y posterior reacción con [1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-toluenosulfonato de mentilo (**1**) se obtuvo 2-*p*-tolilsulfinilestireno **9** con un rendimiento moderado (66%). En la siguiente etapa, la ozonólisis de **9** permitió acceder al aldehído **7** cuya pureza enantiomérica resulta ser completa por HPLC quiral. No obstante, el empleo de estas condiciones oxidantes produce la oxidación del grupo sulfinilo que se transforma parcialmente a la sulfona **10**, sin que hayamos podido optimizar las condiciones experimentales en las que se minimice este proceso. Por todo ello, el rendimiento del aldehído **7** así obtenido no logró superar el 45%.

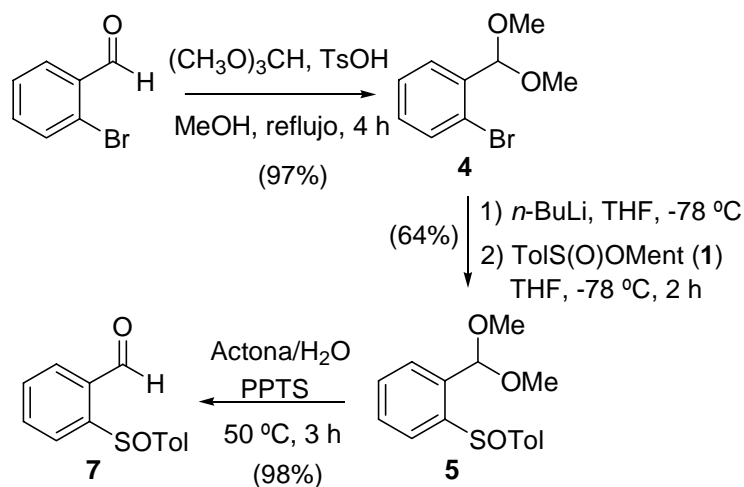


Esquema 2.9

Finalmente, decidimos llevar a cabo la desprotección de la función acetálica en condiciones ácidas más suaves que las previamente utilizadas (Esquema 2.5). Para ello, nos planteamos la preparación del acetal dimetílico⁶⁵ **5** más lábil que **3** y cuya desprotección podría realizarse con ácidos más débiles. La reacción del *o*-bromobenzaldehído con ortoformiato de metilo condujo al acetal **4**, cuya *orto*-litiación y sulfinilación permitió la formación de **5**, cuya hidrólisis con *p*-toluenosulfonato de piridinio⁶⁶ (PPTS) (pK_a ≈ 5.5) permitió acceder al aldehído **7** enantioméricamente puro con un 60% de rendimiento global (Esquema 2.10).

⁶⁵ C. Martin, P. Maillet, J. Maddaluno *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3797.

⁶⁶ L. A. Paquette, H. Schostarez, G. D. Annis *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 113, 6526.

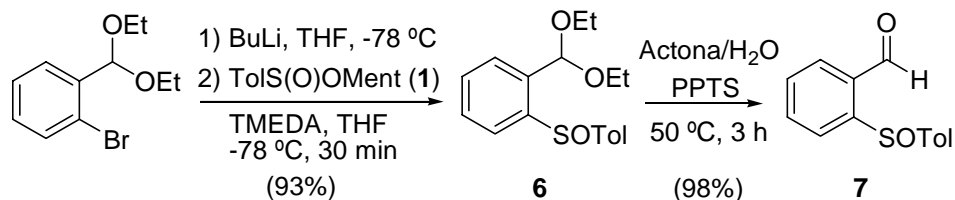


Esquema 2.10

Una vez encontradas las condiciones idóneas de desprotección del acetal y coincidiendo con la comercialización del acetal dietílico de 2-bromobenzaldehído, intermedio que nos ahorra un etapa de síntesis, procedimos a optimizar las condiciones experimentales de reacción de *orto*-litiación, modificando diferentes variables (número de equivalentes de reactivos, disolvente, temperatura, modo de adición y aditivos). Estos estudios coincidieron en el tiempo con la publicación de la síntesis de **7**⁶⁷ ópticamente puro. Aún así, pudimos comprobar que la adición lenta de un ligero exceso del derivado litiado, enfriado a -78°C , sobre *p*-toluenosulfonato de mentilo (**1**) en presencia de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) en THF, también enfriado a -78°C , permite obtener el acetal **6** con un 93% de rendimiento mejorando el anteriormente descrito de 75%. El tratamiento de **6** con cantidades catalíticas de PPTS proporciona el aldehído **7** de forma cuantitativa y, al igual que en el caso

⁶⁷ C.-Y. Lai, W.-L. Mak, E. Y. Y. Chan, Y.-K. Sau, Q.-F. Zhang, S. M. F. Lo, I. D. Willians, W.-H. Leung *Inor. Chem.* **2003**, 42, 5863.

del acetal dimetílico, sin pérdida de pureza enantiomérica (*Esquema 2.11*), elevándose el rendimiento global al 91% para las dos etapas de síntesis.



Esquema 2.11

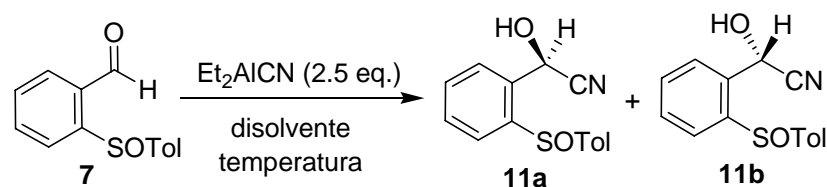
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, esta secuencia nos ha permitido obtener hasta 4 g de aldehído **7** enantioméricamente puro, sin que el escalado de la reacción repercutiera negativamente ni en el rendimiento ni en la pureza enantiomérica.

2.1.3 Hidrocianación de (*S*)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (**7**).

Como ya ha quedado expuesto previamente, el primer objetivo de la presente Tesis Doctoral consistía en el estudio de la influencia de un grupo sulfinilo alejado tres enlaces del centro de reacción (inducción asimétrica 1,4), sobre la hidrocianación de compuestos carbonílicos, siendo nuestro sustrato modelo el (*S*)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (**7**). Los primeros ensayos se realizan con cianuro de dietilaluminio (Et₂AlCN) en diferentes condiciones experimentales (disolvente, temperatura, modo de adición –directa e inversa–, cantidad de reactivo). Los resultados más significativos tanto en cuanto a

rendimientos químicos como en proporción de diastereoisómeros se recogen en la *Tabla 2.3*.

Tabla 2.3. Reacción de hidrocianación de (*S*)-2-*p*-tolilsulfinibenzaldehído **7**.



| Entrada | disolvente | T (°C) | tiempo | Conversión (%) | 11a : 11b ^a (Rto. %) |
|---------|---------------------------------|--------|--------|----------------|---------------------------------|
| 1 | THF | -20 | 1 min | 100 | 70 : 30 |
| 2 | THF | -20 | 2 h | 100 | 70 : 30 |
| 3 | THF | -78 | 5 min | 83 | 56 : 44 |
| 4 | THF | -78 | 2 h | 100 | 56 : 44 |
| 5 | CH ₂ Cl ₂ | -20 | 5 min | 75 | 50 : 50 |
| 6 | CH ₂ Cl ₂ | -20 | 2 h | 100 | 50 : 50 |
| 7 | Tolueno | -20 | 5 min | 60 | 35 : 65 |
| 8 | Tolueno | -20 | 15 min | 60 | 26 : 74 |
| 9 | Tolueno | -20 | 30 min | 50 | 62 : 38 |
| 10 | Tolueno | -20 | 2 h | 20 | 65 : 35 |

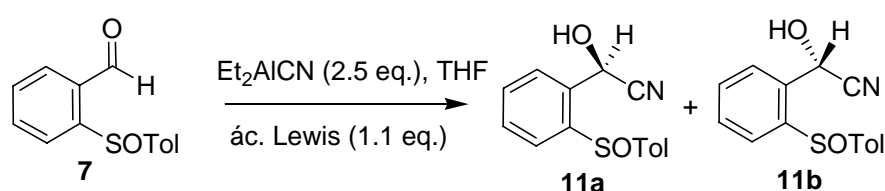
a) Estimada por integración de señales bien separadas en el espectro de ¹H RMN

Inicialmente estudiamos la reacción en ausencia de ácidos de Lewis. En tetrahidrofurano, tanto a -20 °C como a -78 °C, las reacciones proporcionaron mezclas de cianhidrinas **11a** y **11b** con bajos excesos diastereoisoméricos sin que los tiempos de reacción ejercieran influencias significativas (*Tabla 2.3*, entradas 1-4). Resultados similares se obtuvieron al llevar a cabo la reacción en diclorometano (*Tabla 2.3*, entradas 5 y 6). En tolueno la única diferencia reseñable

con el cambio de disolvente radica en la baja conversión y en la composición de las mezclas, dependientes del tiempo de reacción (Tabla 2.3, entradas 7-10). Estos cambios, aunque carezcan de interés sintético, parecen indicar una posible equilibración entre los productos en el medio de reacción.

A continuación, estudiamos la reacción de hidrocianación con Et_2AlCN en presencia de diferentes ácidos de Lewis (Tabla 2.4).

Tabla 2.4. Reacción de hidrocianación de (*S*)-2-*p*-tolilsulfinibenzaldehído **7** en presencia de ácidos de Lewis.



| Entrada | T (°C) | tiempo | Ác. Lewis | Conversión (%) | 11a : 11b ^a (Rto. %) |
|---------|--------|--------|----------------------|----------------|---------------------------------|
| 1 | -78 | 2 h | Sc(OTf) ₃ | - | - |
| 2 | -78 | 2 h | Sn(OTf) ₂ | - | - |
| 3 | -78 | 2 h | ZnI ₂ | 80 | 66 : 34 |
| 5 | -78 | 2 h | In(OTf) ₃ | 75 | 72 : 28 |
| 5 | -78 | 2 h | Y(OTf) ₃ | 100 | 96(82) ^b : 4 |
| 6 | -20 | 5 min | Yb(OTf) ₃ | 75 | 75 : 25 |
| 7 | -20 | 30 min | Yb(OTf) ₃ | 100 | 75 : 25 |
| 8 | -78 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 100 | > 98(92) ^b : < 2 |

a) Estimada por integración de señales bien separadas en el espectro de ¹H RMN.

b) Rendimiento de producto diastereoisoméricamente puro aislado por cristalización de la mezcla de reacción

Con alguno de ellos [Sc(OTf)₃, Sn(OTf)₂] la reacción no evolucionó (Tabla 2.4, entrada 1 y 2). Cuando la reacción se ensayó con ZnI₂ o In(OTf)₃, la

estereoselectividad apenas experimento ninguna modificación (*Tabla 2.4*, 3 y 4). Sin embargo, en presencia de $\text{Y}(\text{OTf})_3$ y, sobre todo, de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ los resultados estereoquímicos mejoraron espectacularmente, alcanzándose excesos diastereoisoméricos mayores del 98% a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (*Tabla 2.4*, entradas 5 y 7).

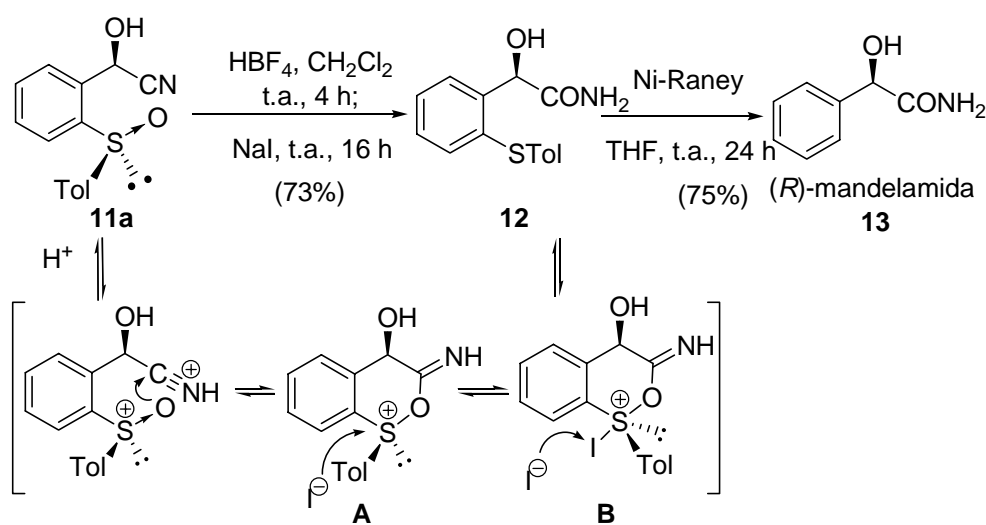
La asignación configuracional de la cianhidrina **11a**, obtenida como producto mayoritario o único de las reacciones de hidrocianación catalizadas por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, se estableció inequívocamente por correlación química con la (S)-mandelamida, producto comercial (Kowa Fine Chemicals) descrito además en la bibliografía⁶⁸. Para tal fin, a partir de **11a** tendríamos que hidrolizar el grupo ciano a carboxamida y eliminar la función de azufre del producto intermedio. Generalmente, la hidrólisis de nitrilos requiere condiciones ácidas fuertes (HCl 6N). Sin embargo, en nuestro caso, fueron suficientes condiciones más suaves, consistentes en el empleo de HBF_4/NaI ⁶⁹. En nuestro grupo de investigación se había comprobado, a partir de otras sulfinil cianhidrinas, que el grupo sulfinilo podía intervenir en la reacción facilitando la hidrólisis del nitrilo y transformándose en tioéter, lo que hace suponer la asistencia anquimérica del grupo sulfinilo. Para **11a** se puede proponer un mecanismo similar que implica el ataque del sulfinilo al nitrilo protonado, con formación de una especie de oxosulfónio cíclico de seis miembros **A**, capaz de reaccionar con el anión yoduro presente en el medio para generar el sulfurano intermedio **B**, con estructura de bipirámide trigonal en que los sustituyentes más electronegativos ocupan las posiciones apicales. La estabilidad de este intermedio estará favorecida por su estructura cíclica de seis miembros. El ataque de un segundo ión yoduro sobre el

⁶⁸ S. Y. Wu *Agricultural Biol.Chem.* **1989**, 53, 165.

⁶⁹ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4569; b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2507.

yodo existente en el sulfurano **B** genera la sulfenilcarboxamida **12** con desprendimiento de I_2 (Esquema 2.12).

La hidrogenólisis del enlace C-S se realizó con níquel Raney, dando lugar a la (*R*)-mandelamida **13**, cuyo valor de poder rotatorio $\{[\alpha]^{20}_D -7.8$ (*c* 0.32, acetona) partiendo de una mezcla diastereoisomérica **11a** + **11b** 70:30} resulto ser de signo opuesto al de la (*S*)-mandelamida descrita $\{[\alpha]^{20}_D +73$ (*c* 1.20, acetona)}, lo que permitió establecer que la configuración de la cianhidrina mayoritaria **11a** en el carbono estereogénico era *R*.



Esquema 2.12

2.1.4 Interpretación del curso estereoquímico de la reacción de hidrocianación.

El control de la estereoselectividad observada en las reacciones de obtención de cianhidrinas llevadas a cabo en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ o $\text{Y}(\text{OTf})_3$, sugiere que el metal es capaz de formar una especie quelada de siete miembros por coordinación con los oxígenos sulfinílico y carbonílico del sustrato, dejando una única cara diastereotópica del aldehído accesible al ataque del cianuro. La disminución en la estereoselectividad observada en ausencia de estos metales parece indicar que el Et_2AlCN aparentemente no es capaz de formar estos quelatos, aunque sí es bien sabido que la oxofilia del átomo de aluminio y su deficiencia electrónica, le permitiría coordinarse al oxígeno sulfinílico y/o carbonílico y/o a ambos formando quelatos de seis miembros^{23b}. En nuestro caso, la posible monoquelación del aluminio con el oxígeno sulfinílico será la responsable de que la transferencia intramolecular del cianuro transcurra con una estereoselectividad despreciable en las reacciones llevadas a cabo en ausencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ o de $\text{Y}(\text{OTf})_3$.

Actualmente el incremento en la velocidad y potencia de los ordenadores junto con el desarrollo de nuevos y eficaces algoritmos ha permitido que la química teórica se presente como una importante herramienta para entender los mecanismos y los cursos estereoquímicos de las reacciones orgánicas. En esta situación nos planteamos una serie de estudios teóricos acerca de la hidrocianación del aldehído **7** que nos permitieran comprender mejor la alta diastereoselectividad observada en esta reacción.

De esta manera, la propuesta mecanística mencionada anteriormente fue respaldada mediante cálculos teóricos⁷⁰ realizados a nivel DFT (*density functional*

⁷⁰ Cálculos teóricos realizados por el Profesor Diego Jesús Cárdenas Morales en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid.

theory) con el programa GAUSSIAN 98⁷¹, utilizando el funcional híbrido B3LYP⁷² sobre complejos modelo derivados de Y(OTf)₃. Aunque los estudios conformacionales pueden realizarse a nivel semiempírico con resultados fiables, la ausencia de parámetros para el yterbio y la posibilidad de tener complejos con diferentes modos de coordinación para los ligandos triflato, nos llevó a emplear la teoría del funcional de densidad. Como regla general, los lantánidos son considerados ácidos de Lewis fuertes con enlaces electrostáticos y no direccionales, por eso que serán factores estéricos los que gobiernan la geometría de coordinación que, a menudo, suele ser irregular y está favorecida por los altos números de coordinación, habitualmente mayores de seis.

Con el fin de descartar el efecto del disolvente, en primer lugar se realizó la reacción de hidrocianación en un disolvente no coordinante como el CH₂Cl₂. En estas condiciones pudimos confirmar que la diastereoselectividad del proceso no sufría modificaciones aparentes. Debido a la oxofilia del ytrio, son posibles números de coordinación variados y elevados. Hemos considerado varios complejos modelo con número de coordinación 8, es el más habitual, entre los que se incluyen ligandos triflato biscoordinados al metal, además de la molécula de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído **7**. Se consideraron varias geometrías diferenciadas en la conformación del quelato de siete miembros, y en la

⁷¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. J. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, R. Komaromi, R. L. Gomperts, D. J. Martin, T. Fox, M. A. Keith, C. Y. Al-Laham, I. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andrés, C. González, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98*, Revision A.9, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

⁷² a) A. D. Becke *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

disposición de los ligandos triflato, que fueron optimizadas a nivel DFT. Los complejos optimizados mostraron una disposición de anti-prisma planocuadrado distorsionado alrededor del átomo de ytrio, donde los oxígenos carbonílico y sulfinílico ocupan dos posiciones de coordinación, siendo los complejos más estables aquellos que poseen a estos dos oxígenos en la misma cara del anti-prisma. Los complejos resultantes en el proceso de optimización se encuentran en el rango de 0.7 kcal/mol y muestran conformaciones muy similares del anillo de siete miembros. En el complejo de menor energía (*Figura 2.3*), el grupo carbonilo se dispone coplanarmente con el anillo aromático en conformación *s-cis* y presenta sus dos caras totalmente diferenciadas desde el punto de vista estérico lo que explicaría la alta diastereoselectividad de la reacción y a su vez, estaría en perfecta concordancia con los resultados experimentales.

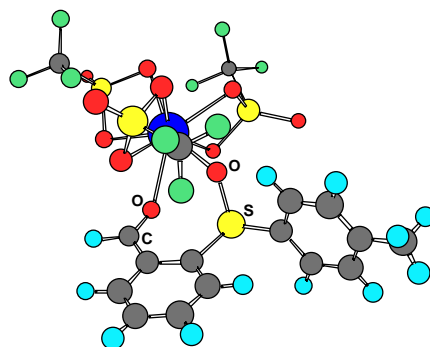


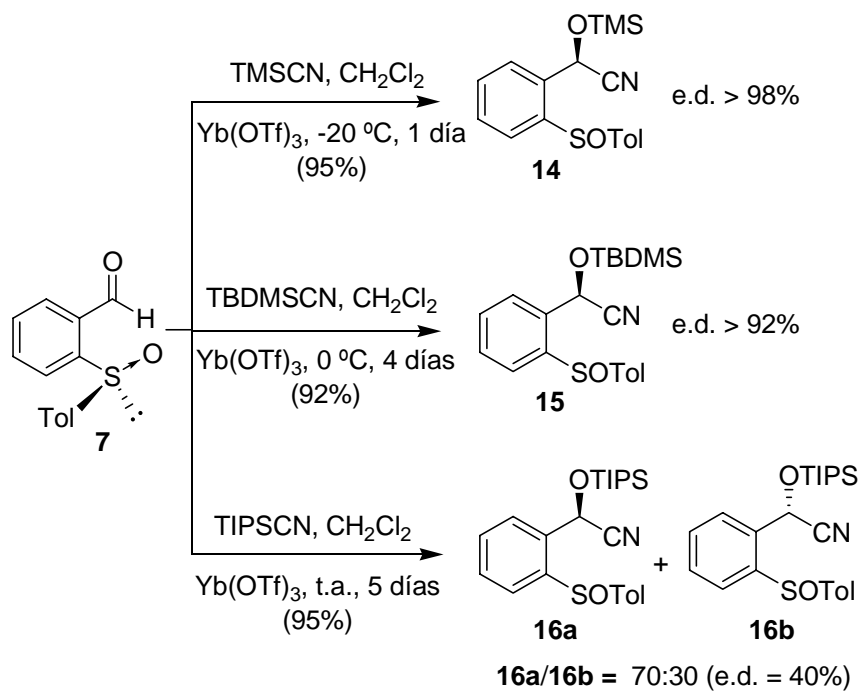
Figura 2.3

Cuando el sulfóxido y el carbonilo se encuentran en diferentes caras del anti-prisma, los complejos obtenidos son menos estables (aproximadamente 5 kcal/mol), aunque continúan soportando el mismo resultado estereoquímico.

2.1.5 Reacción de sililación de (S)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (7).

Según el modelo estereoquímico propuesto, la estereoselectividad de la hidrocianación de (S)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (7) debería ser independiente del reactivo de cianación empleado ya que parece exclusivamente vinculada al catalizador metálico empleado. Con este planteamiento abordamos la reacción de 7 con diferentes cianuros de trialquilsililo en presencia de Y(OTf)₃, condiciones que, si nuestra hipótesis mecanística era correcta, nos iba a permitir acceder a cianhidrinas O-sililadas enantioméricamente enriquecidas, de considerable interés sintético, como consecuencia de su mayor estabilidad química, al presentar el grupo hidroxilo protegido.

Los resultados obtenidos dependen de los sustituyentes sobre el átomo de silicio, observándose una disminución de la reactividad de 7 a medida que aumenta su volumen estérico (*Esquema 2.13*).



Esquema 2.13

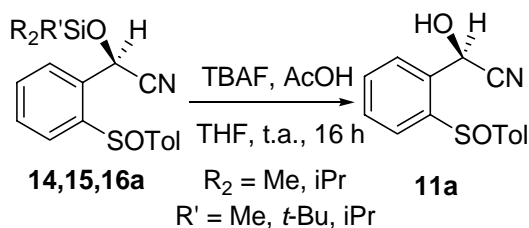
La reacción con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) transcurrió de forma completamente diastereoselectiva y con excelentes rendimientos a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ para generar, después de 24 horas de reacción, la cianhidrina **14**, caracterizada por una elevada inestabilidad, lo que dificultó considerablemente su aislamiento y caracterización. Similares resultados en cuanto a rendimiento químico y estereoselectividad se alcanzaron con cianuro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCN), si bien en este caso fue necesario elevar la temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y prolongar el tiempo de reacción hasta cuatro días para conseguir transformación total. La cianhidrina **15**, obtenida diastereoisoméricamente pura mediante purificación por cromatografía en columna, resultó ser completamente estable en las condiciones habituales de aislamiento y manipulación.

Estos resultados son extraordinariamente interesantes en caso de plantearnos la explotación de estas cianhidrinas sililadas enantioméricamente puras como sintones quirales en posteriores transformaciones sintéticas, en las que frecuentemente se emplean como sustratos estos derivados *O*-protegidos.

Por último, la utilización de cianuro de triisopropilsililo (TIPSCN) (**17**), producto que fue sintetizado según el procedimiento descrito en la bibliografía a partir del TIPSCl y KCN⁷³, condujo después de cinco días de reacción a temperatura ambiente, a una mezcla diastereoisomérica 70:30 de cianhidrinas **16a** + **16b** que, cuya mayor estabilidad permitió separarlas mediante cromatografía en columna. Esta disminución de la diastereoselectividad puede ser debida al aumento de temperatura necesario para que la reacción tenga lugar. De hecho, cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de CH₂Cl₂ se obtuvo a una mezcla **16a** + **16b** en proporción diastereoisomérica 50:50, tanto en presencia de Yb(OTf)₃ como sin este catalizador, pero con la ventaja de que los tiempos de reacción se acortan a tan sólo 5 horas, obteniendo las cianhidrinas *O*-TIPS protegidas **16a** + **16b** con pureza suficiente para ser empleadas en siguientes etapas sintéticas.

La asignación configuracional de estas cianhidrinas protegidas **14-16** se llevó a cabo por correlación química con la cianhidrina **11a**. Para tal fin se llevó a cabo la desprotección de las mismas empleando TBAF-AcOH (*Esquema 2.14*) pudiéndose comprobar que la configuración de **14**, **15** y **16a** era la misma que la de **11a**, lo que de nuevo corrobora el papel del Yb(OTf)₃ así como la escasa influencia del reactivo de cianación en el curso estereoquímico de estos proceso.

⁷³ R. F. Cunico, C. P. Kuan *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4634.



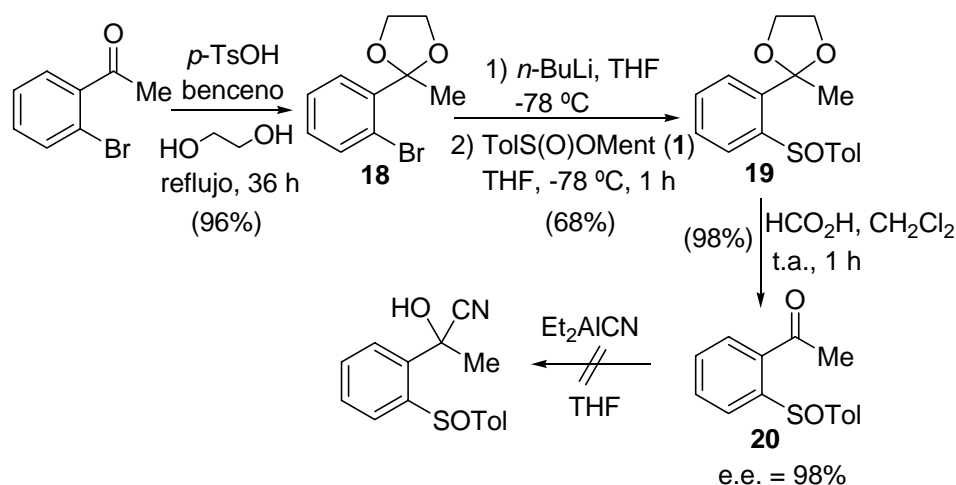
Esquema 2.14

2.1.6 Hidrocianación de (S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona (20)

Mucho más interesante resultaba el estudio de la reacción de hidrocianación de las correspondientes cetonas, que nos permitiría obtener las cianhidrinas terciarias, cuya preparación en su forma enantioméricamente pura resultaba más complicada. En efecto, la menor reactividad de las cetonas (debido al aumento del impedimento estérico) en comparación con los aldehídos referibles, ha dificultado el desarrollo de métodos eficaces para su preparación.

La ruta sintética diseñada para acceder a (S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona (**20**) fue similar a la propuesta para el caso del (S)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (**7**) partiendo de la 1-(2-bromofenil)etanona. La protección del grupo carbonilo con etilenglicol⁷⁴ proporcionó el acetal **18** con elevado rendimiento. A partir de **18**, mediante *orto*-litiación e introducción posterior del grupo sulfinilo llegamos al acetal **19**, asimismo con buen rendimiento. Por último la desprotección de este acetal **19** con ácido fórmico, nos permitió acceder a (S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona (**20**) con un rendimiento global de 64% y una pureza enantiomérica completa medida por HPLC (la versión racémica de la cetona **20** fue sintetizada de igual forma que el aldehído

(±)-**7**) (Esquema 2.15). El empleo de ácido fórmico en la obtención de **20** no causó racemización alguna del grupo sulfinilo, al contrario de lo que ocurría con el aldehído **7**, lo que puede ser debido al mayor impedimento estérico del carbono acetálico derivado de cetona.



Esquema 2.15

La aplicación a la cetona **20** de las condiciones previamente descritas para la hidrocianación de (S)-2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (**7**), no proporcionó ninguna transformación, ni en presencia de ácido de Lewis ni en ausencia de éste, por lo que procedimos a aumentar la temperatura de reacción de -78 °C a 0 °C. Aun así, sólo pudimos detectar mezclas complejas de reacción con bajas conversiones (inferiores al 50%). Un incremento aun mayor de la temperatura, el empleo de tiempos de reacción prolongados, variaciones en los disolventes o el uso de aditivos como isopropanol, condujeron nuevamente a mezclas complejas de reacción, de las que ni siquiera se pudo aislar el producto de hidrocianación,

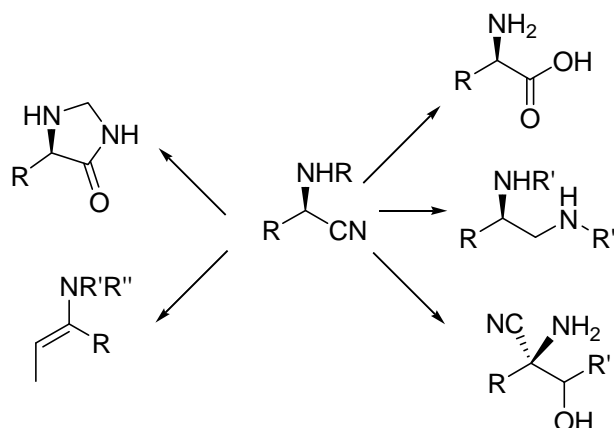
⁷⁴ R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, Q. Tang *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3880.

debido a su inestabilidad. Estos pésimos resultados en la síntesis de cianhidrinas cuaternarias nos motivaron a buscar otra ruta sintética alternativa para la obtención de estos productos, que será desarrollada en un capítulo posterior.

2.2 ADICIÓN NUCLEOFÍLICA ESTEREOSELECTIVA DE CIANURO A ENLACES IMÍNICOS

2.2.1 Antecedentes

Al igual que las cianhidrinas, los α -aminonitrilos gozan de una gran importancia dentro de la química orgánica^{1e,75}, por cuanto pueden ser transformados fácilmente en productos de gran valor, como son los α -aminoácidos^{76a}. Pero también existen otras transformaciones a compuestos funcionalizados de extraordinario interés como son 1,2-diaminas^{76b}, β -hidroxi- α -aminonitrilos^{76c}, imidazolidinonas^{76d}, enaminas^{76e}, etc. (Esquema 2.16), todos ellos utilizados en la síntesis de productos naturales o con actividad biológica.



⁷⁵ Revisiones bibliográficas de α -aminonitrilos: a) D. Enders, J. P. Shilvock *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359; b) H. Gröger *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; c) M. North “*Science of Synthesis (Houben-Weyl)*”, S.-i. Murahashi Ed., Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol 19, 285.

⁷⁶ Véase por ejemplo: a) L. Resnick, R. J. Galante *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 846; b) A. D. Dorsey, J. E. Barbarow, D. Trauner *Org. Lett.* **2003**, 5, 3237 ; c) P. Lienard, J. C. Quirion, H. P. Husson *Tetrahedron* **1993**, 49, 3995; d) S. Mann, S. Carrillon, O. Breyne, A. Marquet *Chem. Eur.*

Esquema 2.16

Esta versatilidad química se ha aprovechado en la síntesis de un gran número de productos bioactivos, como por ejemplo aminoácidos proteinogénicos y no proteinogénicos o compuestos de mayor complejidad estructural como pueden ser la reserpina⁷⁷ ó 1,4-benzodiacepinas⁷⁸ (Figura 2.4).

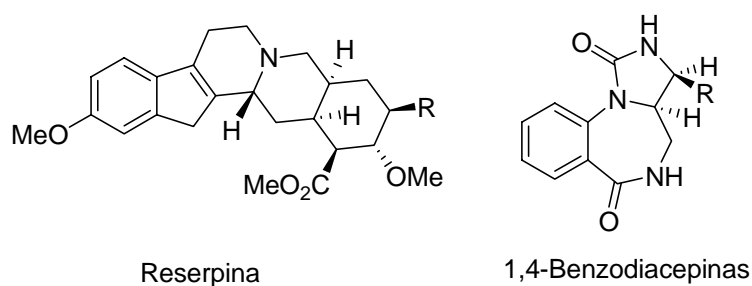


Figura 2.4

Al igual que ocurre en el caso de las cianhidrinas, también el agrupamiento estructural de α -aminonitrilo se encuentra presente en productos naturales sin modificación alguna; sirvan como ejemplo el *saframycin*⁷⁹ y *phthalascidin*⁸⁰, dos potentes agentes antitumorales (Figura 2.5).

J. **2002**, 8, 439; e) R. K. Boeckmann, P. F. Jackson, J. P. Sabatucci *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2191.

⁷⁷ G. Store *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 439.

⁷⁸ S. Herrero, M. T. García-Lopez, E. Cenarruzabeitia, J. Del Río, R. Herranz *Tetrahedron* **2003**, 59, 4491.

⁷⁹ A. G. Myers, A. T. Plowright *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5114.

⁸⁰ E. J. Martinez, T. Owa, S. L. Schreiber, E. J. Corey *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 3496.

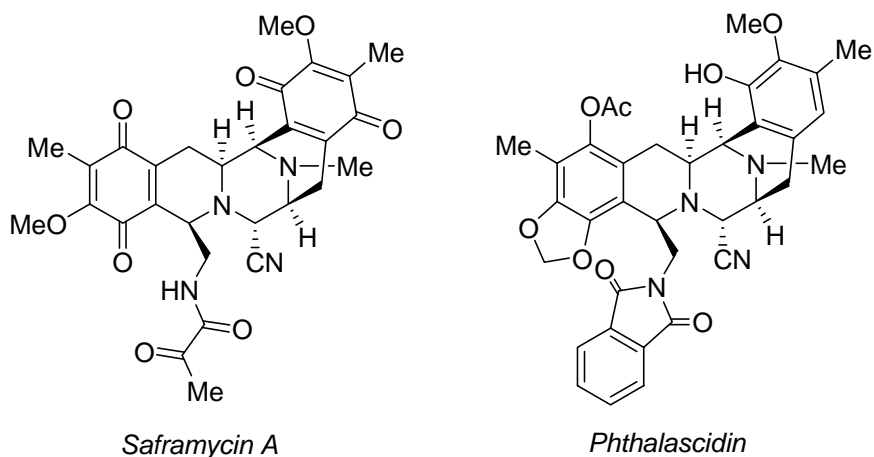


Figura 2.5

Otra peculiaridad de los α -aminonitrilos es su relativa estabilidad química y la posibilidad de eliminación del cianuro en condiciones suaves de reacción, lo que los convierte en sintones de iones amonio enmascarados^{75a}. Esta característica que ha sido aprovechada en la síntesis de productos naturales mediante reacciones de ciclación de Pictet-Splenger en la preparación de indoles⁸¹, cicloadición de Diels-Alder en la síntesis de hidroisoquinolinas⁸² y transposiciones de aza-Cope en la obtención de pirrolidinas⁸³, entre otros^{75a}.

Entre los métodos de síntesis asimétrica de α -aminonitrilos, destaca el gran número de reacciones de hidrocianación diastereoselectivas basadas en el empleo de auxiliares quirales, procesos muy superiores en número a los descritos para compuestos carbonílicos. Esto es así debido fundamentalmente a las posibilidades de incorporar el grupo quiral responsable del control de la

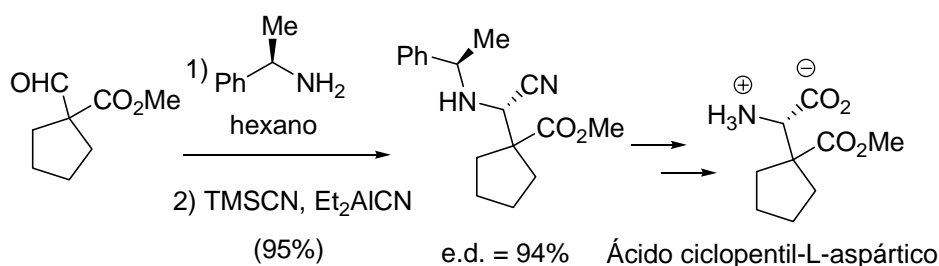
⁸¹ a) G. Stork *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 439; b) A. Da Silva Goes, C. Ferroud *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2235; c) E. Le Gall, J.-P. Hurvois, T. Renaud, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, S. Sinbandhit, L. Toupet *Liebigs Ann.* **1997**, 2089.

⁸² J. E. Baldwin, D. R. Spring, R. C. Whitehead *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5417.

⁸³ L. E. Overman, H. Wild *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 647; b) A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2934.

estereoselectividad sobre el átomo de nitrógeno imínico en las proximidades del centro de reacción.

Desde que M. S. Patel y M. Worsley⁸⁴ en 1970, consiguieran diastereoselectividades comprendidas entre 35 y 60% utilizando como auxiliar quiral (*S*)-1-feniletilamina⁸⁵, hasta el momento actual, este auxiliar ha sido profusamente utilizado en la reacción de hidrocianación de iminas, empleando diferentes fuentes de cianuro, ácidos de Lewis y disolventes. Esta metodología ha permitido, por ejemplo, obtener el ácido ciclopentil-L-aspartico con un exceso diastereoisomérico del 94% (Esquema. 2.17)^{85a}.



Esquema 2.17

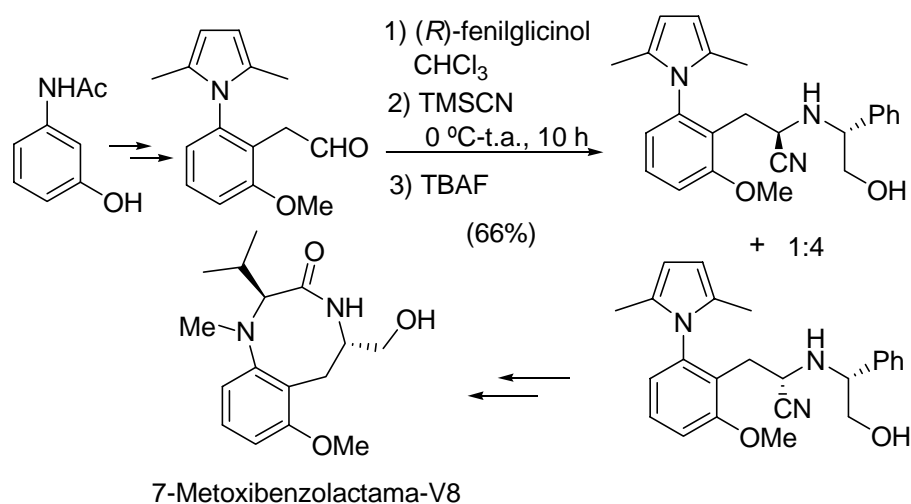
Otro auxiliar quiral empleado frecuentemente en la reacción de hidrocianación de iminas es el 2-fenilglicinol⁸⁶, con el que se han obtenido muy elevados excesos diastereoisoméricos. Este auxiliar ha sido empleado en las

⁸⁴ M. S. Patel, M. Worsley *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1881.

⁸⁵ a) N. Moss, J.-M. Ferland, S. Goulet, I. Guse, E. Malefant, L. Plamondon, R. Plante, R. Déziel *Synthesis* **1997**, 32; b) M. C. Daga, M. Taddei, G. Varchi *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5191; c) K. P. P. Fondecar, F.-J. Volk, S. M. Khaliq-uz-Zaman, P. Bisel, A. W. Frahm *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2241; d) Q. Wang, J. Ouazzani, N. A. Sasaki, P. Potier *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 834.

⁸⁶ a) T. K. Chakraborty, G. V. Reddy, K. A. Hussain *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7597; b) T. Inaba, I. Kozono, M. Fujita, K. Ogura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2359; c) R. H. Dave, B. D. Hosangadi *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11295; d) K. Ding, D. Ma *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6361.

síntesis estereoselectivas de 7-metoxibenzolactama-V8⁸⁷ (Esquema 2.18) y de 3,5-bis(isopropiloxi)-4-metoxifenilglicina⁸⁸, subunidad estructural presentes en la molécula de vancomicina⁸⁹ (Esquema 2.19).

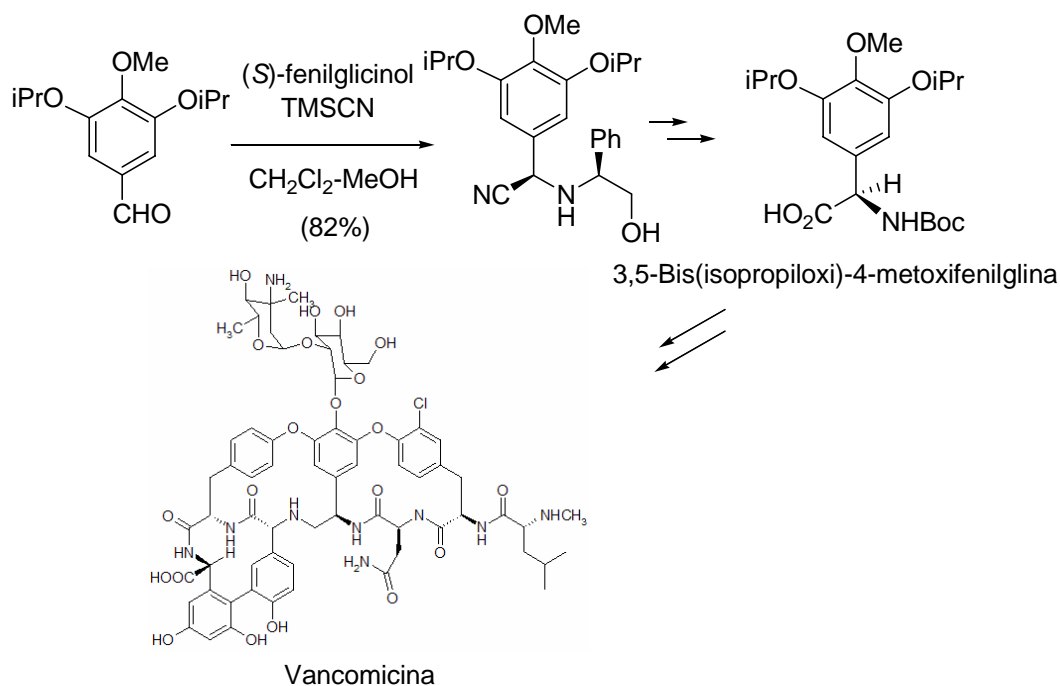


Esquema 2.18

⁸⁷ S. Sakamuri, A. P. Kozikowski *Chem. Commun.* **2001**, 475.

⁸⁸ C. Vergne, J.-P. Bouillon, J. Chastanet, M. Bois-Choussy, J. Zhu *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3095.

⁸⁹ a) A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4045; b) J. Zhu, J.-P. Bouillon, G. P. Singh, J. Chastanet, R. Beugelmans *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7081.



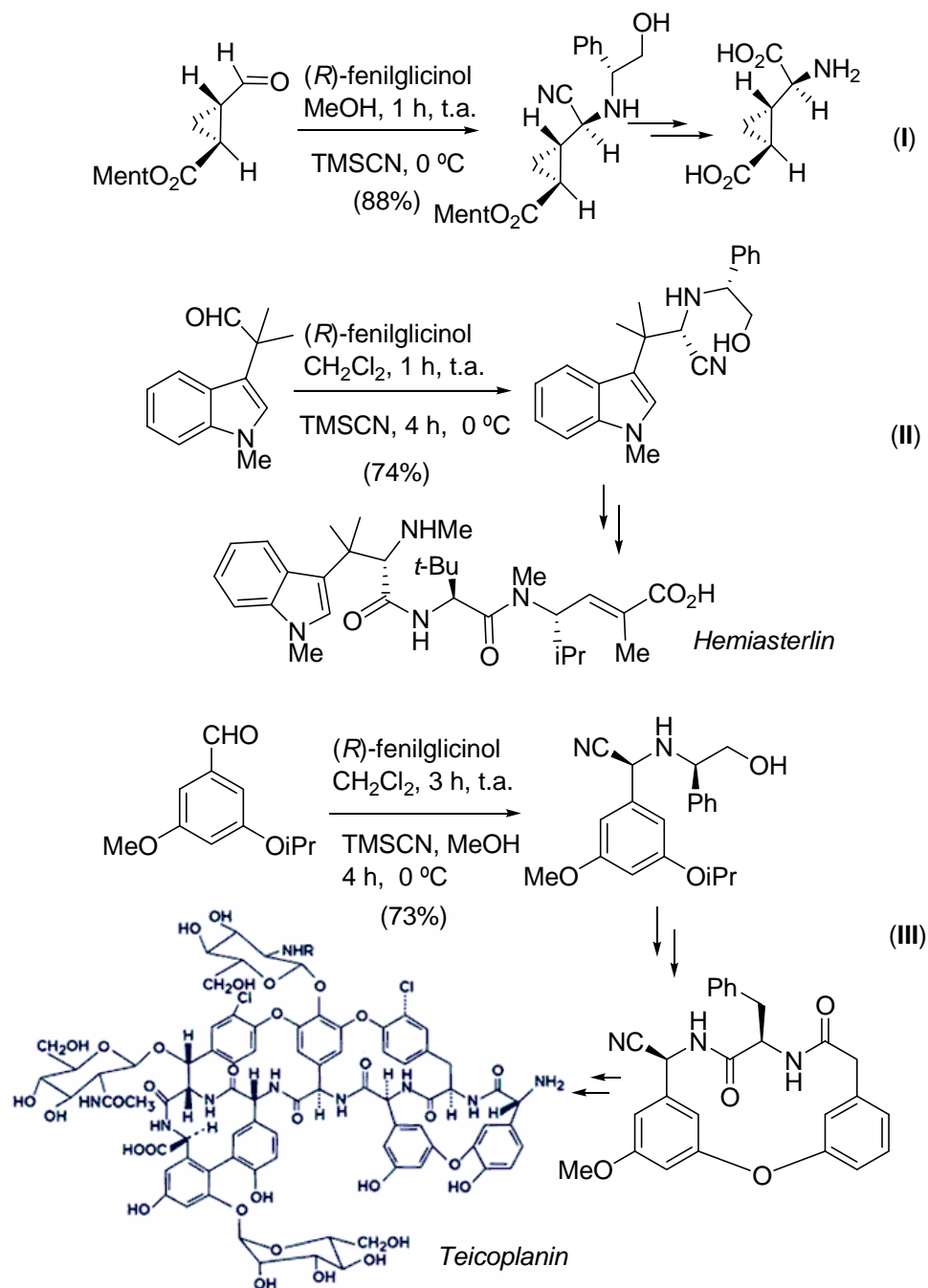
Esquema 2.19

El 2-fenilglicinol se encuentra igualmente presente como auxiliar quiral en la síntesis de (2*S*,1'*S*,2'*S*)-2-(carboxiciclopropil)-glicina, agonista receptor de glutamato conformacionalmente rígido (Esquema 2.20, **I**)⁹⁰; del fragmento derivado del triptófano presente en péptidos citotóxicos derivados de *hemiasterlin* (Esquema 2.20, **II**)⁹¹; y del macrociclo de catorce miembros que forma parte del esqueleto del glicopéptido *teicoplanin* (Esquema 2.20, **III**)⁹².

⁹⁰ a) M. Marinozzi, B. Natalini, G. Constantino, P. Tijksens, C. Thomsen, R. Pellicciari *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2243; b) R. Pellicciari, G. Constantino, E. Giovagnoni, L. Mattoli, I. Brabet, J.-P. Pin *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1569; c) H. Pajouhesh, J. Chen, S. H. Pajouhesh *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4537.

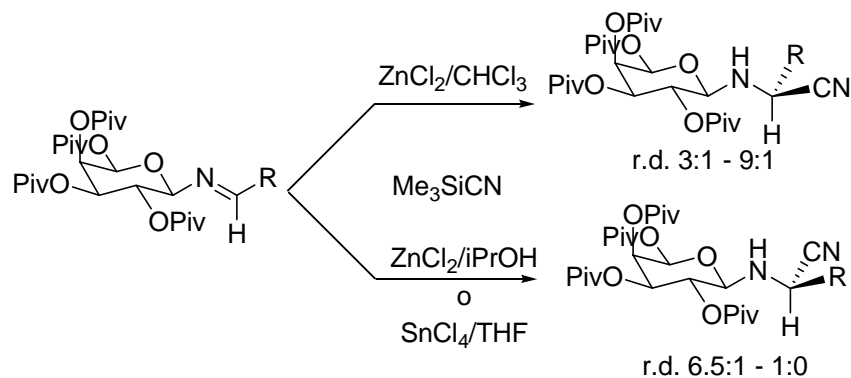
⁹¹ R. Reddy, J. B. Jaquith, V. R. Neelagiri, S. Saleh-Hanna, T. Durst *Org. Lett.* **2002**, 4, 695.

⁹² T. K. Chakraborty, G. V. Reddy *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5462; b) J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6389; c) A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, T. V. S. K. Vittal, M. M. Reddy, P. L. Pathi *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3023.



Esquema 2.20

También se ha descrito la síntesis diastereoselectiva de L-aminoácidos mediante síntesis de Strecker empleando glucosilaminas como auxiliares quirales⁹³ en procesos estereodivergentes cuyo curso depende del disolvente empleado (2-propanol o cloroformo) (Esquema 2.21).



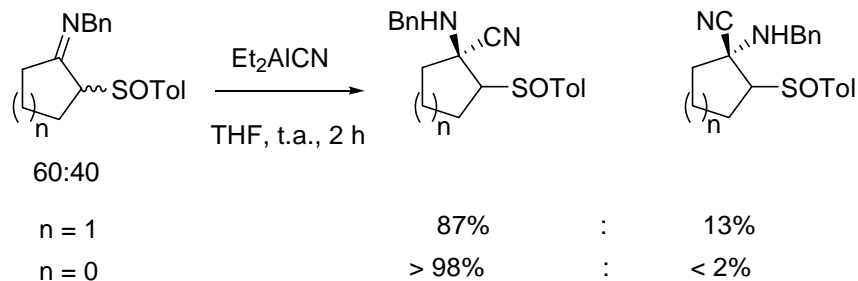
Esquema 2.21

El empleo del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en reacciones de hidrocianación de iminas ha sido estudiado en nuestro grupo de investigación sobre sustratos de β -sulfinilcetiminas de naturaleza acíclica, exocíclica y endocíclica⁹⁴. Los resultados obtenidos no fueron muy satisfactorios ya que la falta de reactividad obligaba a utilizar excesos de Et_2AlCN de hasta seis equivalentes y dejar evolucionar la reacción a temperatura elevada para conseguir conversiones superiores al 90%. Ambos factores son responsables de las bajas diastereoselectividades obtenidas. Solo se consiguieron resultados

⁹³ a) H. Kunz, W. Sager *Angew. Chem.* **1987**, 99, 595; b) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schanzenbach *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4397; c) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 649; d) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager *Synthesis* **1991**, 1039; e) S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1739.

⁹⁴ J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, A. L. Navarro, F. Tato, A. M. Martín Castro *ARKIVOC* **2005**, VI, 33.

estereoquímicamente aceptables para el caso de las iminas exocíclicas (*Esquema 2.22*).



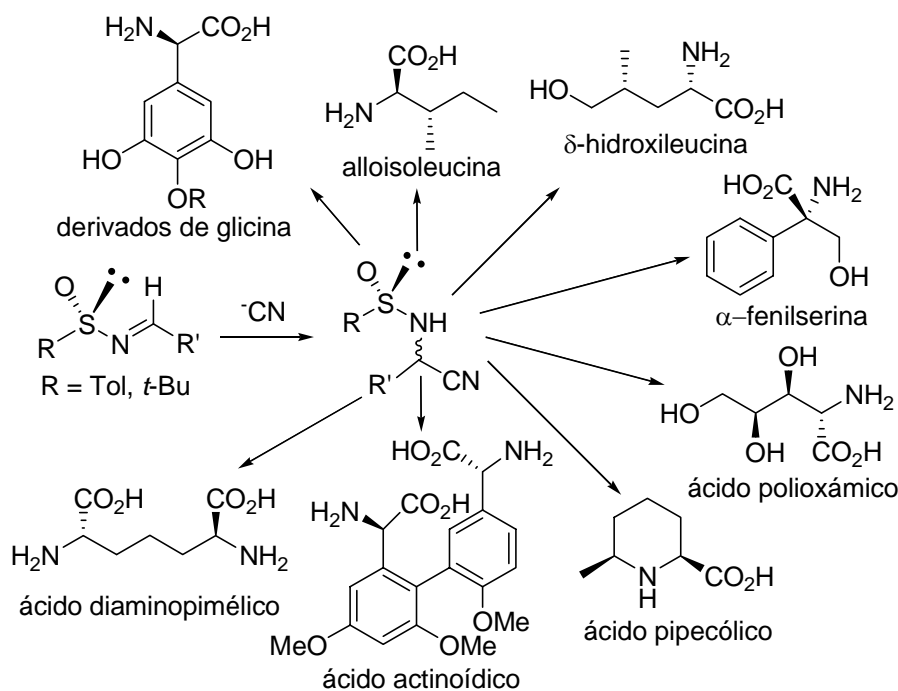
Esquema 2.22

En estos procesos el mecanismo de reacción se ha explicado mediante una transferencia intermolecular de cianuro. Como se ha indicado, es necesario más de un equivalente de Et_2AlCN para obtener conversiones aceptables aunque se admite una coordinación del reactivo con el oxígeno sulfinílico, sustrato que sirve para fijar su conformación, es una segunda molécula de Et_2AlCN la responsable de la adición de cianuro.

A pesar de estos resultados, el empleo del grupo sulfinilo ha permitido desarrollar en los últimos años un método de adición diastereoselectiva de Et_2AlCN al enlace $\text{C}=\text{N}$ de las *N*-sulfiniliminas que permite acceder a α -aminonitrilos con elevadas purezas ópticas y excelentes rendimientos⁹⁵. El tratamiento de estos compuestos en medio ácido elimina el auxiliar quiral e hidroliza el grupo ciano, proporcionando α -aminoácidos enantioméricamente puros en pocas etapas de reacción. Esta metodología ha sido empleado tanto en iminas arílicas como alquílicas y su éxito queda patente en el gran número de

⁹⁵ a) F. A. Davis, R. E. Reddy, P. S. Portonovo *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9351; b) F. A. Davis, P. S. Portonovo, R. E. Reddy, Y. Chiu *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 440

aminoácidos no proteinogénicos preparados (*Esquema 2.23*) como derivados de glicina⁹⁶, alloisoleucina⁹⁷, δ -hidroxileucina⁹⁸, α -fenilserina⁹⁹, ácidos polioxámico¹⁰⁰, ácido pipecólico¹⁰¹, ácido actinoídico¹⁰² o ácido diaminopimélico¹⁰³.



Esquema 2.23

En cuanto a los métodos descritos para la reacción de hidrocianación enantioselectiva de iminas, los procesos catalizados por metales y los organocatalíticos empezaron a desarrollarse principalmente sobre sustratos

⁹⁶ F. A. Davis, D. L. Fanelli *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1981.

⁹⁷ P. Portonovo, B. Liang, M. M. Joullié *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1451.

⁹⁸ D. B. Hansen, M.-L. Starr, N. Tolstoy, M. M. Joullié *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3623.

⁹⁹ A. Avenoza, J. H. Bustos, F. Corzana, J. M. Peregrina, D. Sucunza, M. M. Zurbano *Synthesis* **2005**, 575.

¹⁰⁰ F. A. Davis, K. R. Prasad, P. J. Carroll *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7802.

¹⁰¹ F. A. Davis, H. Zhang, S. H. Lee *Org. Lett.* **2001**, 3, 759.

¹⁰² S. Boisnard, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Zhu *Org. Lett.* **2000**, 2, 2459.

¹⁰³ F. A. Davis, V. Srirajan *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3248.

carbonílicos debido a su mayor accesibilidad y estabilidad. Sin embargo, las analogías existentes entre éstos y las iminas, junto con la importancia sintética de los α -aminonitrilos, condujo a una rápida adaptación de los métodos sintéticos descritos para aldehídos a la reacción de hidrocianación de iminas, para la cual se han conseguido resultados espectaculares. Un breve resumen de éstos, podemos encontrarlos recogidos en la *Tabla 2.4* para la catálisis metálica y en la *Tabla 2.5* para los métodos de organocatálisis.

Tabla 2.4. Catálisis asimétrica metálica de hidrocianación de iminas

| Ligando | Metal | Cianuro | Sustrato (e.e.) | Autores y referencias |
|---------|----------|-------------------------------|--|---|
| | Al | HCN/TFAA | Iminas arílicas (79-95%) y alquílicas (37-87%) | E. N. Jacobsen ¹⁰⁴ |
| | Al Yb | TMSCN Bu ₃ SnCN | Iminas arílicas (79-95%) y alquílicas (70-80%) Iminas arílicas (76-92%) y alquílicas (74-83%) | M Shibasaki ¹⁰⁵ S. Kobayashi ¹⁰⁶ |
| | Ti | TMSCN | Iminas arílicas (> 94%) y α,β -conjugadas (85-97%) | A. H. Hoveyda ¹⁰⁷ |
| | Er | TMSCN | Iminas arílicas (86-97%) y alquílicas (31-69%) | E. N. Jacobsen ¹⁰⁸ |

¹⁰⁴ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315.

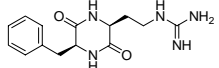
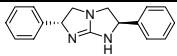
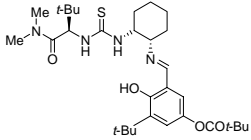
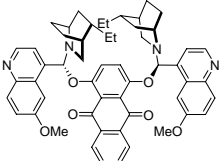
¹⁰⁵ M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650.

¹⁰⁶ a) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186; b) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762.

¹⁰⁷ a) N. S. Josephsohn, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594; b) H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032.

¹⁰⁸ J. M. Keith, E. N. Jacobsen *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.

Tabla 2.5. Organocatálisis de aldiminas

| Ligando | Cianuro | Sustrato (e.e.%) | Autores y referencias |
|---|---------|---|-------------------------------|
|  | HCN | Iminas arílicas (10-99%) y alquílicas (< 17%) | M. Lipton ¹⁰⁹ |
|  | HCN | Iminas arílicas (50-88%) y alquílicas (63-84%) | E. J. Corey ¹¹⁰ |
|  | HCN | Iminas arílicas (77-99%) y alquílicas (86-99%) | E. N. Jacobsen ¹¹¹ |
|  | HCN | Iminas arílicas (79-99%) | E. J. Corey ¹¹² |

2.2.2 Síntesis de sulfinilbenzaldiminas de partida

A la vista de los excelentes resultados obtenidos en la hidrocianación de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (7), nos propusimos estudiar el comportamiento de diferentes iminas derivadas del mismo, en distintas condiciones de hidrocianación. En nuestro grupo de investigación ya se habían detectado diferencias significativas en el curso estereoquímico de la hidrocianación de enlaces C=O y C=N de β -cetosulfóxidos y β -iminosulfóxidos. De hecho, mientras que la reacción de hidrocianación de β -cetosulfoxidos evoluciona con diastereoselectividad excelente, la menor reactividad de los derivados imínicos hacía necesario incrementar y emplear una mayor concentración de cianuro para

¹⁰⁹ M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.

¹¹⁰ E. J. Corey, M. J. Grogan *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157.

¹¹¹ P. Vachal, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.

completar una reacción, que en ningún caso alcanzaba niveles de diastereoselectividad elevados.

Ha podido constatarse, sin embargo, que tanto la reactividad como la estereoselectividad de estos procesos se ve marcadamente influida por la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno imínico, lo cual determinó que nos planteásemos la síntesis de aril, bencil y sulfoniliminas derivadas de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (**7**), con el fin de evaluar su comportamiento en presencia de diferentes fuentes de cianuro.

La síntesis de las aril, bencil y alquiliminas ópticamente puras se abordó mediante reacción del aldehído **7** con la amina correspondiente en las condiciones convencionales descritas¹¹³ que emplean un exceso de Na₂SO₄ anhidro como agente desecante. En estas condiciones se obtuvieron las iminas **21**, **22**, **24-27** con elevados rendimientos (*Tabla 2.6*) y con una pureza química suficientemente grande como para permitir su posterior uso sin purificación previa. No obstante, y a pesar de la inestabilidad de estos compuestos en presencia de gel de sílice –que hacía inviable cualquier intento de purificación

¹¹² J. Huang, E. J. Corey *Org. Lett.* **2004**, 6, 5027.

¹¹³ Véase por ejemplo: a) K. Moonen, C. V. Stevens *Synthesis* **2005**, 20, 3603; b) W. Van Brabandt, G. Verniest, D. De Smaele, G. Duvey, N. De Kimpe *Tetrahedron* **2006**, 62, 6882; c) R. Grigg, M. A. B. Sarker *Tetrahedron* **2006**, 62, 10332.

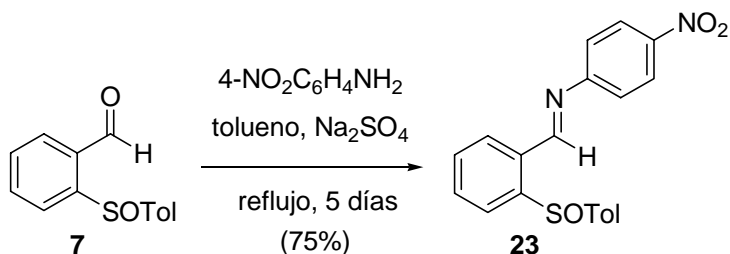
cromatográfica–, todas las iminas sintetizadas, salvo la isobutilimina **27** (aislada como aceite) pudieron ser convenientemente cristalizadas.

Tabla 2.6 Síntesis de iminas arílicas y alquílicas

$$\text{7} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{Na}_2\text{SO}_4, \text{t.a.}]{\text{R-NH}_2} \text{21, 22, 24-27}$$

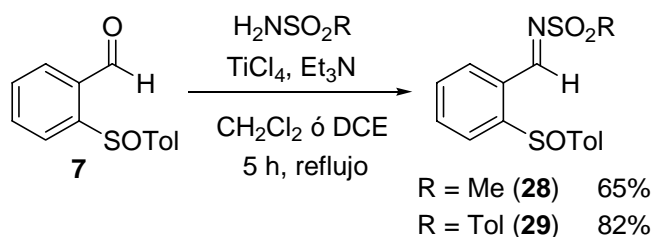
| Entrada | Amina | Imina | Rto. |
|---------|---|-----------|------|
| 1 | Ph | 21 | 91% |
| 2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 22 | 86% |
| 3 | PhCH ₂ | 24 | 87% |
| 4 | 4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ | 25 | 95% |
| 5 | 4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ | 26 | 93% |
| 6 | iBu | 27 | 90% |

La síntesis de N-sulfoniliminas y de las iminas derivadas de aminas electrónicamente deficientes, como la nitroanilina, se llevó a cabo utilizando métodos alternativos, igualmente eficaces. La 4-nitrofenilimina **23** se preparó con un rendimiento del 75% por reacción del aldehído **7** con 4-nitroanilina durante cinco días de calefacción a reflujo de tolueno, en presencia de un exceso de Na₂SO₄ anhidro y utilizando un Dean-Stark (*Esquema 2.24*).



Esquema 2.24

La síntesis de las *N*-[2-(*p*-tolilsulfinil)benciliden]sulfonamidas **28** y **29** se abordó siguiendo los procedimientos experimentales descritos en la bibliografía¹¹⁴, por reacción del aldehído **7** con la correspondiente sulfonamida en presencia de Et₃N y TiCl₄. Los mejores rendimientos se obtuvieron empleado diclorometano, en la reacción de metanosulfonamida, y dicloroetano, para el caso de *p*-toluenosulfonamida (Esquema 2.25). En el caso de **28**, aunque la conversión fue completa, su purificación cromatográfica en presencia de gel de sílice hizo disminuir el rendimiento de la reacción, debido a la facilidad con que el producto revierte al aldehído **7**. Por su parte, la *p*-toluenosulfonilimina **29** resultó ser considerablemente más estable y su purificación fue posible por cromatografía en columna, dando un rendimiento del 82%.

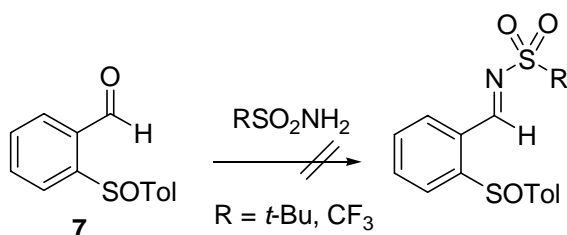


Esquema 2.25

También nos planteamos la síntesis de iminas derivadas de alquilsulfonamidas. Con el fin de estudiar la influencia de factores electrónicos y estéricos intentamos la preparación las iminas con sustituyentes *N*-*tert*-butilsulfonilo y *N*-trifluorometilosulfonilo. La condensación directa de ambas

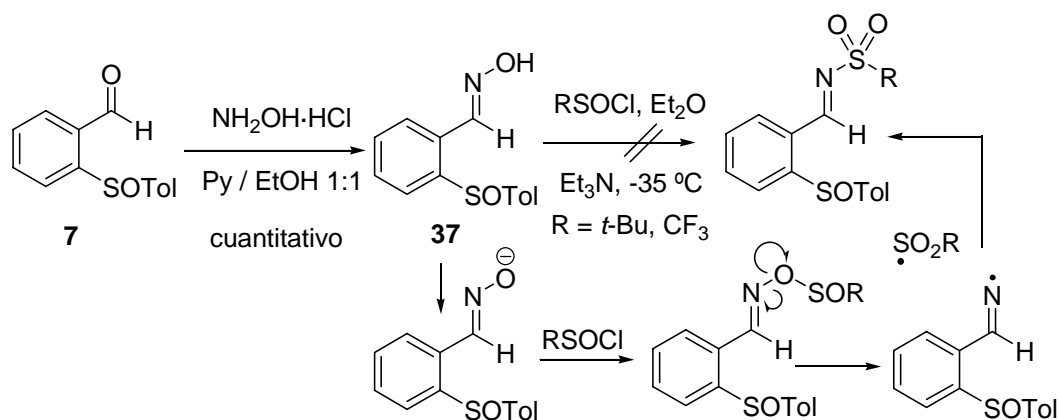
¹¹⁴ W. B. Jennings, C. J. Lovely *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725.

sulfonamidas con el aldehído **7** resultó infructuosa en presencia de TiCl_4 y Et_3N a reflujo de dicloroetano (*Esquema 2.26*), condiciones anteriormente descritas para la sulfonilimina **29**. Tiempos prolongados de reacción a reflujo de tolueno (superior a 4 días) tampoco rindieron los resultados esperados, ya que aunque las iminas deseadas pudieron identificarse en los espectros de ^1H RMN de los crudos de reacción (conversiones inferiores al 50%), su aislamiento no fue posible ya que su purificación por cromatografía en columna provocaba la reversión al aldehído **7**.



Esquema 2.26

Estos resultados negativos determinaron la elección de la reacción de Hudson¹¹⁵ como método de síntesis de estas sulfoniliminas (*Esquema 2.27*). La oxima **37** ópticamente pura, sintetizada por condensación de **7** con hidroxilamina, se trató con el correspondiente cloruro de sulfinilo en las condiciones descritas, si bien en ningún caso se obtuvo el producto deseado. A pesar de que este descrito que la trietilamina es capaz de desprotonar la oxima y el anión resultante atacar al cloruro de sulfinilo formando un sulfinato que sufre ruptura homolítica del enlace N-O y posterior recombinación de los radicales formados, dando la sulfonilimina deseada, en nuestro caso no observamos formación de la imina recuperándose el sustrato **37** inalterado. Esto determinó el que abandonáramos la obtención de estas *N*-alquilsulfoniliminas.



Esquema 2.27

2.2.3 Hidrocianación de sulfinilbenzaldiminas

Los primeros ensayos de hidrocianación de las sulfinilbenzaldiminas sintetizadas se llevaron a cabo en las mejores condiciones encontradas para la adición de cianuro al aldehído **7** (apartado 2.1.3). Ya en los primeros ensayos pudo constatar que la reactividad de las iminas era inferior a la del compuesto carbonílico precursor **7**. Los resultados obtenidos se recogen en la *Tabla 2.4*. De hecho, ni la fenilimina **21** ni la 4-metoxifenilimina **22** llegaron a reaccionar con un exceso de Et_2AlCN a temperaturas elevadas (reflujo de THF) y en presencia de un ácido de Lewis [$\text{Yb}(\text{OTf})_3$], recuperándose en todos los casos las iminas de partida inalteradas.

Todas las reacciones de hidrocianación con Et_2AlCN de las sulfinilbenzaldiminas **23-29** se ensayaron en diferentes condiciones experimentales (disolventes, temperaturas, tiempo de reacción cantidad de

¹¹⁵ G. D. Artman, A. Bartolozzi, R. W. Franck, S. M. Weinreb *Synlett* **2001**, 232.

reactivo, forma de adición). En general, las reacciones llevadas a cabo a temperaturas inferiores a 0 °C evolucionaron con menor diastereoselectividad. Por otra parte, la reactividad disminuyó considerablemente con disolventes apolares (diclorometano, tolueno), necesitándose tiempos más prolongados para que la reacción se completase, sin verse mejorada la diastereoselectividad. Los mejores resultados se obtuvieron, para todas las iminas estudiadas, en THF con un exceso (4 equivalentes) de Et₂AlCN (el empleo de TMS₂AlCN proporcionó peores resultados).

La incorporación de un grupo atractor de electrones al resto aromático del nitrógeno imínico, como es el caso de 4-nitrofenilimina **23**, aumentó considerablemente la reactividad del carbono imínico en presencia de Et₂AlCN, siendo necesario el empleo de cuatro equivalentes de cianuro y dejar evolucionar la reacción a 0 °C para conseguir transformación completa del sustrato, si bien con baja diastereoselectividad (*Tabla 2.7*, entrada 3). La adición al medio de reacción de Yb(OTf)₃ aumentó ligeramente la estereoselectividad del proceso (*Tabla 2.7*, entrada 4) aunque no lo suficiente como para hablar de un proceso diastereoselectivo.

También las iminas bencílicas **24-26** se mostraron reactivas en presencia de cianuro. La imina **24** evolucionó a 0 °C con Et₂AlCN con diastereoselectividad prácticamente nula (*Tabla 2.7*, entrada 6). Solo cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C en presencia de Yb(OTf)₃, la diastereoselectividad del proceso se vio incrementada (*Tabla 2.7*, entrada 7). Sin embargo cuando la reacción de **24** catalizada por Yb(OTf)₃, se dejó evolucionar a más baja temperatura (-40 °C), no solo disminuyó considerablemente la reactividad, como cabía esperar (lo que se tradujo en tiempos de reacción mucho más largos), sino que también la diastereoselectividad obtenida disminuyó drásticamente. Este resultado parece

indicar que, a bajas temperaturas, la asociación del catalizador con los centros básicos del sustrato se ve dificultada. Los resultados obtenidos a partir de la imina **24** parecen indicar que las mezclas de reacción son consecuencia del establecimiento de un equilibrio termodinámico entre los aminonitrilos resultantes y las iminas de partida. El tratamiento de **24** con TMSCN, tanto en ausencia como en presencia de ácidos de Lewis, condujo a la recuperación del sustrato inalterado (*Tabla 2.7*, entrada 9 y 10).

Con el fin de comprobar la posible influencia de la mayor o menor densidad electrónica del anillo aromático del sustituyente bencílico sobre el curso estereoquímico de transformaciones posteriores, como se verá más adelante, se estudio la hidrocianación con Et₂AlCN de la 4-trifluorometilbencilimina **25** y la 4-metoxibencilimina **26**, pudiéndose constatar que la diastereoselectividad de ambas reacciones también era muy baja (*Tabla 2.7*, entrada 11 y 12). De forma similar, la hidrocianación de la imina alquílica **27** transcurrió con prácticamente nula estereoselectividad (*Tabla 2.7*, entrada 13).

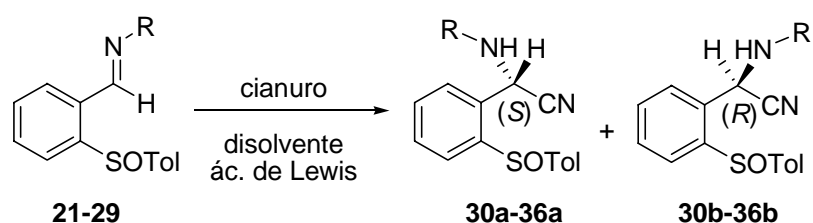
Por último, se estudio la reacción de hidrocianación de las dos sulfoniliminas sintetizadas. Cuando el derivado de metanosulfonilimina **28** se sometió a las mejores condiciones encontradas hasta el momento (0 °C y 4 equivalentes de Et₂AlCN), se detectó una conversión completa pero con una estereoselectividad nula (*Tabla 2.7*, entradas 14 y 15). Presumiblemente, un aumento en el volumen estérico del sustituyente de la función sulfonamido podría redundar en un incremento en la estereoselectividad de la reacción. Con este fin, estudiamos el comportamiento de la *p*-tolilsulfonilimina **29**.

A pesar de la mayor electrofilia del carbono imínico, consecuencia de la presencia de un grupo sulfonilo unido al nitrógeno, la reacción no evolucionó a -78 °C (*Tabla 2.7*, entrada 16 y 17) requiriéndose -40 °C para conseguir la

transformación a los correspondientes α -aminonitrilos (*Tabla 2.7*, entrada 18 y 19). El proceso sólo resultó ser diastereoselectivo (e.d. = 60%) en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. El resultado más sorprendente se obtuvo cuando la reacción transcurrió a 0 °C, ya que tanto en presencia como en ausencia de ácido de Lewis, el exceso diastereoisomérico aumentó hasta un 80% (*Tabla 2.7*, entradas 20 y 21). Estos resultados parecen ser debidos a procesos bajo control cinético, posiblemente a consecuencia de la mayor estabilidad de los aniones amídicos de los correspondientes α -aminonitrilos, que dificulta el proceso de retrohidrocianación.

Destaca el hecho de que la configuración del carbono bencílico quiral del diastereoisómero mayoritario generado en estas condiciones es la opuesta a la configuración del epímero mayoritario obtenido a partir de las iminas arílicas y bencílicas (**23-26**) anteriormente comentadas. Aunque se han ensayado numerosas variaciones en las condiciones experimentales [mayor número de equivalentes de Et_2AlCN (*Tabla 2.7*, entrada 24-28); cambio de disolvente (*Tabla 2.7*, entrada 29-32); empleo de otras fuentes de cianuro (*Tabla 2.7*, entrada 33-36), los resultados estereoquímicos no son fácilmente racionalizables y no han aportado ninguna luz sobre el curso de la reacción.

Tabla 2.7 Hidrocianación de iminas **21-29**.



| Entrada | Imina (R) | CN ⁻ (equiv.) | Disolv. | T (°C) | tiempo | ác. Lewis | Producto | r.d. ^a |
|---------|---|------------------------------|---------|--------|--------|-----------|----------|-------------------|
| 1 | 21 (Ph) | Et_2AlCN (4) | THF | 0 | 24 h | - | - | - |
| 2 | 22 (4-MeOC ₆ H ₄) | Et_2AlCN (4) | THF | 0 | 24 h | - | - | - |

| | | | | | | | | |
|----|---|---------------------------------------|---------------------------------|-----|--------|----------------------|----------------|-------|
| 3 | 23 (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | - | 30a+30b | 39:61 |
| 4 | 23 (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 30a+30b | 28:72 |
| 5 | 23 (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄) | Et ₂ AlCN (4) | THF | -20 | 16 h | - | - | - |
| 6 | 24 (Bn) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | - | 31a+31b | 48:52 |
| 7 | 24 (Bn) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 31a+31b | 29:71 |
| 8 | 24 (Bn) | Et ₂ AlCN (4) | THF | -40 | 3 días | Yb(OTf) ₃ | 31a+31b | 44:56 |
| 9 | 24 (Bn) | TMSCN (1.5) | THF | 0 | 24 h | - | - | - |
| 10 | 24 (Bn) | TMSCN (1.5) | THF | 0 | 24 h | Yb(OTf) ₃ | - | - |
| 11 | 25 (<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 16 h | - | 32a+32b | 36:64 |
| 12 | 26 (<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄ CH ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 16 h | - | 33a+33b | 40:60 |
| 13 | 27 (<i>i</i> -Bu) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 16 h | - | 34a+34b | 49:51 |
| 14 | 28 (MeSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | - | 35a+35b | 42:58 |
| 15 | 28 (MeSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 35a+35b | 61:39 |
| 16 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | -78 | 24 h | - | - | - |
| 17 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | -78 | 24 h | Yb(OTf) ₃ | - | - |
| 18 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | -40 | 2 h | - | 36a+36b | 50:50 |
| 19 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | -40 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 80:20 |
| 20 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | - | 36a+36b | 90:10 |
| 21 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | THF | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 89:11 |
| 22 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (1.5) | THF | 0 | 2 h | - | 36a+36b | 35:65 |
| 23 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (1.5) | THF | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 45:55 |
| 24 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) ^b | THF | -78 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 60:40 |
| 25 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) ^b | THF | -40 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 53:47 |
| 26 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) ^b | THF | -20 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 90:10 |
| 27 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) ^b | THF | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 83:17 |
| 28 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) ^b | THF | 0 | 1 h | - | 36a+36b | 95:5 |
| 29 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 2 h | - | 36a+36b | 84:16 |
| 30 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 2 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 50:50 |
| 31 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | Tolueno | 0 | 2 h | - | 36a+36b | 74:26 |
| 32 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | Et ₂ AlCN (4) | Tolueno | 0 | 1 h | Yb(OTf) ₃ | 36a+36b | 36:64 |
| 33 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | TMSCN (3) | THF | 0 | 96 h | - | 36a+36b | 80:20 |
| 34 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | TMSCN (3) | THF | 0 | 96 h | Yb(OTf) ₃ | - | - |
| 35 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | TMSCN (3) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 24 h | - | 36a+36b | 60:40 |
| 36 | 29 (<i>p</i> -TolSO ₂) | TMSCN (3) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 24 h | Yb(OTf) ₃ | - | - |

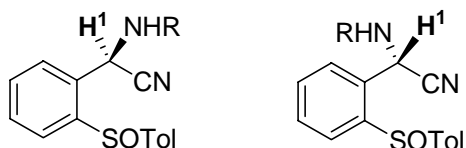
a) Estimada por integración de señales bien separadas en el espectro de ¹H RMN; b) Adición inversa (imina sobre Et₂AlCN)

Todos los α-aminonitrilos sintetizados son compuestos altamente inestables cuya purificación se ha abordado por cristalización de los crudos de reacción dada su fácil descomposición en cromatografía en columna.

La asignación configuracional de los epímeros **30-36a** y **30-36b** se basó inicialmente en sus espectros de ¹H RMN. La principal diferencia entre ambas

series de epímeros radica en el desplazamiento químico de sus protones bencílicos, que es menor para los isómeros **30-36a** (Tabla 2.7, $\Delta\delta \approx 0.5\text{-}0.6$ ppm para los derivados *N*-alquílicos y $\Delta\delta \approx 0.18\text{-}0.35$ ppm para los derivados *N*-arílicos y *N*-sulfonílicos).

Tabla 2.7. Desplazamiento del H¹ en los aminonitrilos diastereoisomérico.



Diastereoisómero R

Diastereoisómero S

| R | Amino nitrilo | ¹ H δ (CH-CN) (ppm) | Amino nitrilo | ¹ H δ (CH-CN) (ppm) | Δδ (ppm) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------|
| 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 30^a | 6.56 | 30b | 6.80 | 0.34 |
| C ₆ H ₅ CH ₂ | 31a | 4.85 | 31b | 5.45 | 0.60 |
| 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ | 32^a | 4.95 | 32b | 5.46 | 0.51 |
| 4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ | 33a | 4.81 | 33b | 5.41 | 0.60 |
| <i>i</i> -Bu | 34a | 4.84 | 34b | 5.42 | 0.58 |
| MeSO ₂ | 35a | 5.89 | 35b | 6.07 | 0.18 |
| <i>p</i> -TolSO ₂ | 36a | 5.72 | 36b | 6.07 | 0.35 |

En la Figura 2.6 se representan las conformaciones más estables de ambos epímeros [2*S*,(*S*)*S*]-**a** y [2*R*,(*S*)*S*]-**b**. En este sentido, admitimos que las fuertes repulsiones dipolares entre los enlaces C≡N y S→O determinaran que se dispongan lo más alejado posible a menos que ello conlleve asociadas importantes interacciones estéricas. Por consiguiente, en el caso de los epímeros

[2*S*,(*S*)*S*]-**a**, el equilibrio conformacional estará desplazado hacia los rotámeros **A** y **B**, estabilizados por factores dipolares y estéricos, respectivamente (Figura 2.6), estando **A** posiblemente más favorecido. Por su parte, para los epímeros [2*R*,(*S*)*S*]-**b**, los rotámeros **D** estéricamente favorecidos deben predominar en el equilibrio conformacional, debido a las fuertes restricciones estéricas presentes en el conformero **C**, electrostáticamente estabilizado (Figura 2.6). La disposición espacial del protón bencílico en los rotámeros **A** determina su apantallamiento por parte del anillo aromático en los epímeros [2*S*,(*S*)*S*]-**a** (Tabla 2.7), apantallamiento que no se produce en la conformación mas probable **D** de los isómeros [2*R*,(*S*)*S*]-**b**. Este criterio nos permitió asignar la configuración [2*S*,(*S*)*S*] a los epímeros **30-36a** (Figura 2.6).

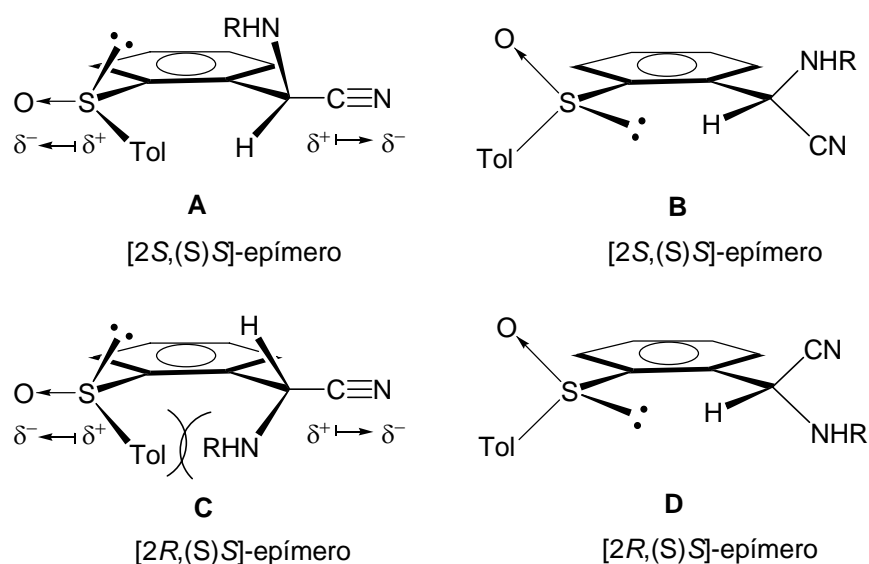


Figura 2.6

Tal como puede apreciarse en la Tabla 2.7, la diferencia de desplazamiento químico de los protones bencílicos de los diastereoisómeros **35-36a** y **35-36b** de los derivados sulfonilaminonitrilos son menores que los observados para el resto

de aminonitrilos. Esta menor diferencia de $\Delta\delta$ se ha interpretado como consecuencia del carácter atractor del grupo sulfonilo, responsable del mayor momento dipolar del enlace $C_{\text{bencílico}}-N_{\text{amínico}}$ respecto a los casos anteriores. Este hecho determina una ligera distorsión de la coplanaridad *anti* de los enlaces $C\equiv N$ y $S\rightarrow O$ que habíamos propuesto como favorecida para los epímeros $[2S,(S)S]$ -a de aminonitrilos arílicos, bencílicos y alquílicos (Figura 2.6, rotámero A) con el fin de minimizar el momento dipolar global de las nuevas moléculas (Figura 2.7, rotámero A').

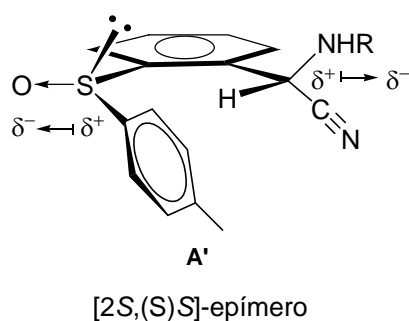


Figura 2.7

Con esta nueva disposición del protón bencílico de **35a** y **36a** experimenta el apantallamiento que ejerce el anillo aromático sería menor que en sus homólogos **30-34a**, por lo que la diferencia de desplazamiento químico de los protones bencílicos en los derivados sulfonílico **35** y **36** tendería a ser inferior.

A partir de mezclas diastereoisoméricamente enriquecidas de los α -aminonitrilos **31-33**, derivados de iminas bencílicas, y **36**, obtenido a partir de p-toluenosulfonilimina, se consiguió cristalizar el diastereoisómero mayoritario utilizando mezclas de $CHCl_3$ -hexano. Este hecho, nos permitió confirmar inequívocamente la asignación configuracional realizado por RMN mediante

análisis por difracción de rayos-x de los compuestos **32b**¹¹⁶ [Figura 2.8, (a)] y **36a**¹¹⁷ [Figura 2.8, (b)] que presentan las configuraciones absolutas [2*R*,(S)*S*] y [2*S*,(S)*S*], respectivamente.

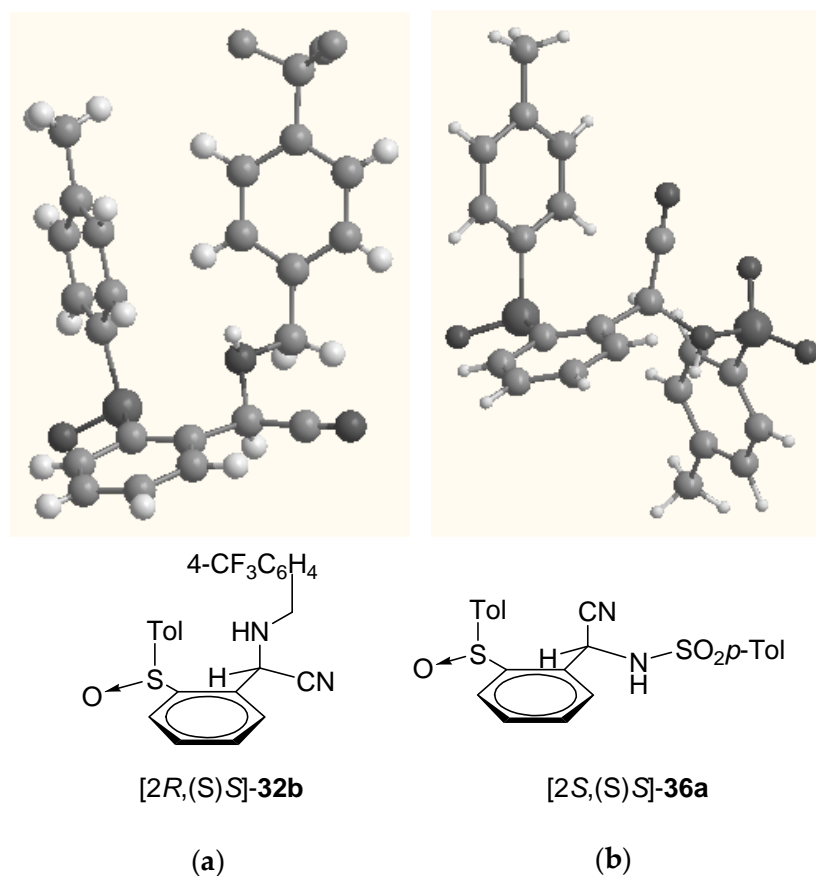


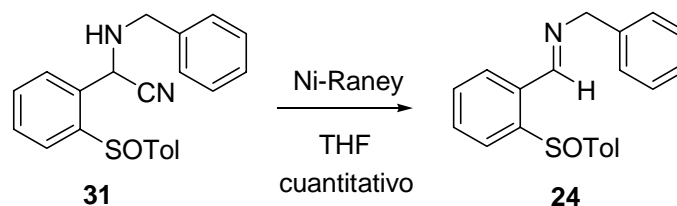
Figura 2.8

¹¹⁶ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **32b** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográfico de Cambridge con el número de referencia CCDC 638581.

¹¹⁷ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **36a** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográfico de Cambridge con el número de referencia CCDC 638582.

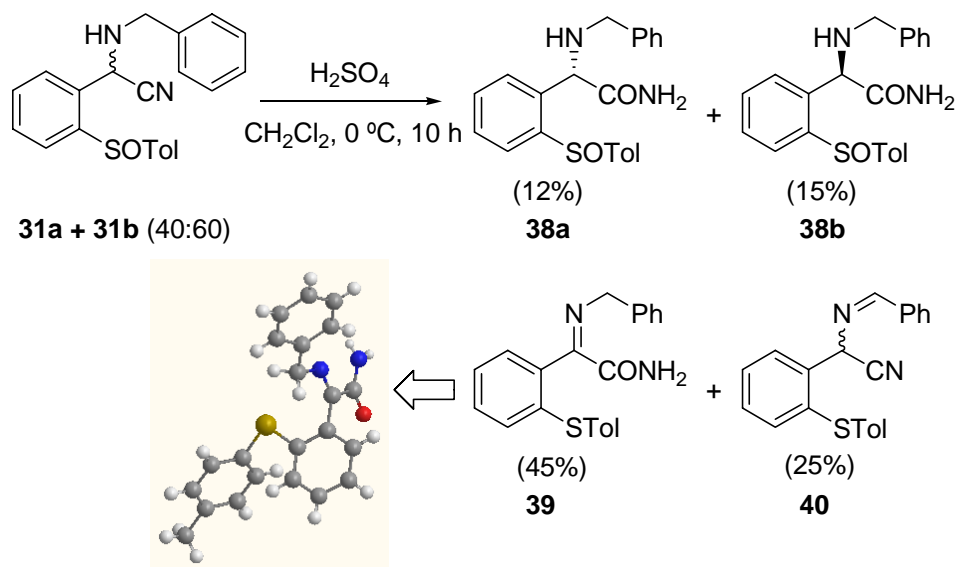
2.2.4 Transformación de α -aminonitrilos. Hidrólisis y desulfonilación.

A partir de los resultados obtenidos en la reacción de hidrocianación, pudimos comprobar que la configuración del nuevo centro quiral generado (carbono bencílico) en el diastereoisómero mayoritario dependía del resto unido al nitrógeno imínico, lo que nos hizo presuponer un curso estereoquímico diferente en cada caso. Con el fin de corroborar la asignación configuracional realizada a partir del análisis de los espectros de ^1H RMN y de estudios por difracción de rayos-x decidimos correlacionar químicamente mezclas diastereoisoméricas enriquecidas de aminonitrilo **31a** + **31b** bien con 2-(bencilamino)-2-fenilacetnitrilo, o bien con ácido 2-(bencilamino)-2-fenilacético o 2-(bencilamino)-2-fenilacetamida, compuestos descritos en la bibliografía en sus forma enantioméricamente pura. Entre los métodos descritos para llevar a cabo la hidrogenolisis de enlace C-S destacan el empleo de níquel Raney y el uso de bases fuertes, típicamente *n*-BuLi o *t*-BuLi. El tratamiento básico no sería conveniente ya que provocaría indefectiblemente la reversión del producto hidrocianado a la aldimina de partida por abstracción del hidrógeno unido a la amina, y la epimerización del carbono bencílico, portador de un hidrógeno de acidez incluso superior a la del NH. Por ello llevamos a cabo la reacción con níquel Raney. No obstante, el carácter básico de este reactivo provoca los mismos resultados indeseados. Así, la reacción del *N*-bencilaminonitrilo **31** con níquel Raney provocó reversión prácticamente instantánea a la imina **24** (Esquema 2.24).



Esquema 2.24

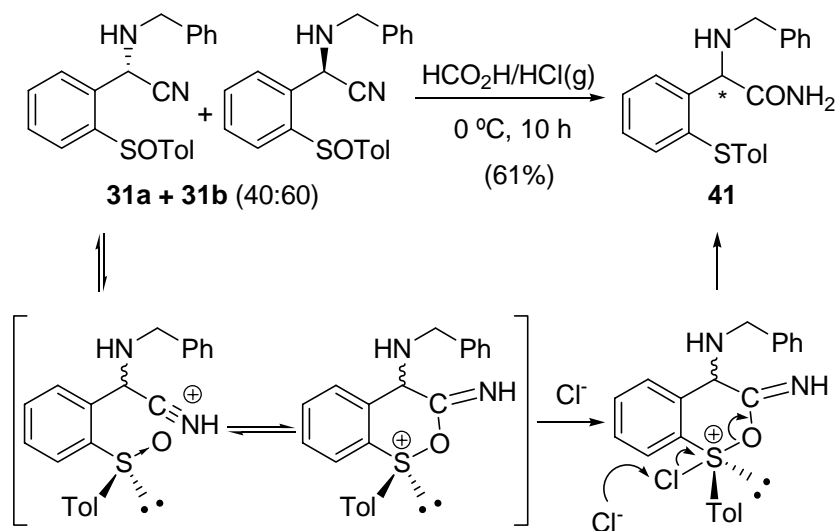
Decidimos, por consiguiente, transformar el grupo nitrilo en un grupo que no pudiera ser fácilmente eliminado antes de proceder a la desulfinilación, decidimos pues transformarlo el nitrilo en carboxamida. Como ha quedado expuesto en el apartado 2.2.3, la hidrólisis del grupo nitrilo en sustratos portadores de un grupo sulfinilo en la posición adecuada, puede realizarse en condiciones suaves de reacción (HBF_4/NaI) gracias a la asistencia anquimérica ejercida por el grupo sulfinilo. Sin embargo, al someter el aminonitrilo **31a** estas condiciones únicamente se recuperó una mezcla compleja de reacción por lo que decidimos emplear condiciones ácidas más fuertes. Condiciones experimentales más enérgicas como el tratamiento con ácido clorhídrico a diferentes concentraciones y diferentes temperaturas de reacción sólo provocaron descomposición del sustrato. Tampoco resultó sintéticamente satisfactorio el empleo de ácido sulfúrico en diclorometano con una mezcla 40:60 de α -aminonitrilos **31a** + **31b**. En estas condiciones se obtuvieron las correspondientes sulfinil- α -aminocarboxamidas **38a** y **38b**, si bien con bajo rendimiento ya que en el proceso de hidrólisis también se formaban las iminas **39** y **40** con elevado rendimiento (*Esquema 2.25*).



Esquema 2.25

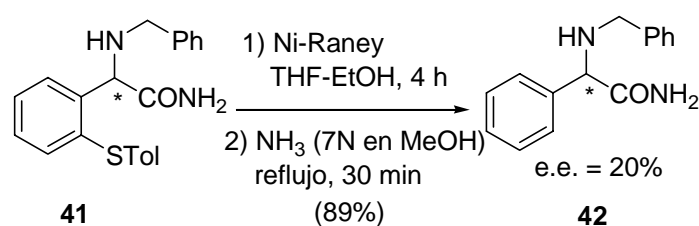
Finalmente, la reacción de una mezcla de 40:60 de aminonitrilos diastereoisoméricos **31a** + **31b** con ácido fórmico previamente saturado de cloruro de hidrógeno¹¹⁸ proporcionó la correspondiente sulfenil- α -aminocarboxamida **41** con un rendimiento del 61%. La hidrólisis del grupo ciano acompañada de la reducción simultánea del grupo sulfinilo puede entenderse admitiendo una participación del grupo sulfinilo como asistente anquimérico en la hidrólisis del nitrilo (*Esquema 2.26*), tal como ya había sido propuesto previamente en la hidrólisis de otros sulfinilnitrilos.

¹¹⁸ M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650.



Esquema 2.26

La reacción de desulfenilación de la sulfenil- α -aminocarboxamida **41** se llevó a cabo con níquel Raney en THF-EtOH, si bien el producto desulfenilado **42** sólo se obtuvo con buen rendimiento tras someter la mezcla de reacción a reflujo de disolución metanólica de NH_3 (7N)¹¹⁹ durante 30 min (Esquema 2.27). El exceso enantiomérico de la α -aminofenilacetamida **42** obtenida, determinada por HPLC quiral, resultó ser del 20%, valor coincidente con el exceso diastereoisomérico de la mezcla de α -aminonitrilos **31a** + **31b** utilizada como producto de partida.



Esquema 2.27

¹¹⁹ R. A. Turner, J. G. Pierce, V. DuVigneaud *J. Biol. Chem.* **1951**, 193, 359.

La α -aminocarboxamida **40** presenta un valor de poder rotatorio de $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -16.6$ (c 0.5, CHCl_3), de signo opuesto al descrito para la (*S*)-2-(bencilamina)-2-fenilacetamida **40** enantioméricamente pura $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +71$ (c 1.0, CHCl_3)¹²⁰. Este resultado confirma que la mezcla de α -aminonitrilos **31a** + **31b** de partida debe estar enriquecida en el epímero de configuración *R* en el carbono bencílico y, por consiguiente, el diastereoisómero mayoritario (**31b**) de la mezcla debe presentar una configuración [*2R*,(*S*)*S*].

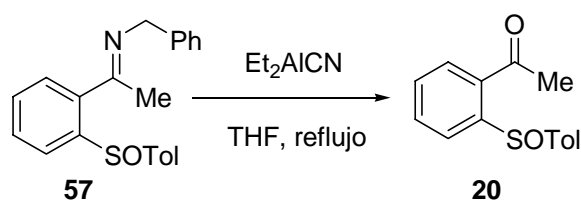
2.2.5 Hidrocianación de cetiminas

El interés sintético de los α -aminonitrilos sobre carbonos terciarios determinó que una vez estudiadas las reacciones de hidrocianación de sulfinilbenzaldiminas comentadas en los apartados anteriores, emprendiésemos el estudio del comportamiento de sulfinilcetiminas referibles en presencia de diferentes fuentes de cianuro. Como sustrato modelo elegimos la cetimina **57**, de cuya versión enantioméricamente pura disponíamos por haberse obtenido como subproducto de una reacción que se estudiará en el capítulo posterior.

El tratamiento de **57** con Et_2AlCN a temperaturas comprendidas entre -78 °C y temperatura ambiente condujo invariablemente a la recuperación del sustrato inalterado. Cuando la mezcla de reacción se calentó a reflujo de tetrahidrofurano, el único producto obtenido fue la (*S*)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona (**20**), posiblemente resultante de la reversión de la cetimina al correspondiente compuesto carbonílico en las condiciones ácidas

¹²⁰ N. A. Hassan, E. Bayer, J. C. Jochims *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 22, 3747.

experimentales empleadas (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

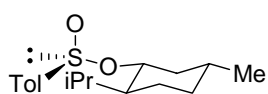
En este punto de nuestra investigación, dada la imposibilidad de obtener α -aminonitrilos terciarios por hidrocianación de las correspondientes cetiminas, decidimos abordar la preparación de estos compuestos mediante una ruta alternativa que será discutida con detalle en el capítulo 3 de la presente Memoria.

2.3 PARTE EXPERIMENTAL

2.3.1 Adición nucleofílica estereoselectiva de cianuro a enlaces carbonílicos

2.3.1.1 Síntesis de (S)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (7). Productos intermedios

[1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-Toluenosulfonato de mentilo (1).



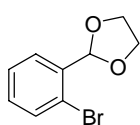
Sobre una disolución de cloruro de tionilo (291 ml, 4 mmol) en benceno (600 ml) enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente *p*-toluenosulfonato sódico (250.0 g, 1.4 mol), previamente secado mediante destilación azeotrópica en tolueno. Finalizada la adición, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se destila el benceno y el exceso de cloruro de tionilo. A continuación se adiciona éter dietílico anhidro (600 ml), lo que provoca la aparición de un precipitado de NaCl. Seguidamente, sobre el medio de reacción a 0 °C, se adiciona lentamente (-)-(1*R*,2*S*,5*R*) mentol (221.0 g, 1.4 mol) disuelto en piridina (300 ml) y se deja alcanzar la temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 2 h adicionales. La reacción se hidroliza a 0 °C con agua (600 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl al 20% (2 × 300 ml) y con una disolución saturada de NaCl (200 ml). La disolución etérea se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un aceite de color amarillento, que se disuelve en acetona caliente (400 ml). Sobre esta disolución se añade HCl concentrado (6 ml) y se deja cristalizar a baja temperatura (-20 °C). El precipitado, obtenido como agujas blancas, se lava con hexano frío y las aguas de cristalización se concentran.

Con el concentrado se repiten las operaciones anteriores hasta un total de cuatro veces. Rendimiento: 72% (sólido blanco).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -200$ ($c = 2.0$, acetona). Lit.: -202 ($c = 2.0$, acetona).

$^1\text{H RMN}$: δ 7.59 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 4.11 (dt, J 4.5 y 10.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.74-0.81 (m, 6H), 0.95 (d, J 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J 7.2 Hz, 3H), 0.71 (d, J 6.7 Hz, 3H) ppm.

2-(2-Bromofenil)-1,3-dioxolano (2).

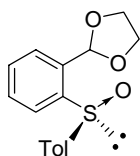


Sobre una disolución de 6.86 g (37.1 mmol) de 2-bromobenzaldehído en benceno (30 ml), se adicionan 33 mg (0.15 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado y 3.1 g (55.65 mmol) de etilenglicol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 36 h y a continuación se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el producto con pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética. Rendimiento: 95% (aceite incoloro).

$^1\text{H RMN}$: δ 7.55-7.40 (m, 2H), 7.22 (td, J 1.2 y 7.4 Hz, 1H), 7.12 (td, J 1.7 y 7.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H, CH), 4.15-3.90 (m, 4H, CH_2CH_2) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$: δ 136.5, 132.8, 130.5, 127.7, 127.3, 122.8, 102.5 (CH), 65.3 (2C, CH_2CH_2) ppm.

(S)-2-[2-(*p*-Toluenosulfinil)fenil]-1,3-dioxolano (3).



Sobre una disolución de 229.0 mg (1 mmol) de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano (2) en THF anhidro (10 ml) y en atmósfera de argón, se adicionan 0.525 ml (1.05 mmol) de *n*-BuLi (2.5 M en hexanos). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A

continuación se adiciona lentamente otra disolución de 294.0 mg (1 mmol) de [1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**1**) en THF anhidro (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (5 ml), las fases se separan y se extrae la acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 2.5 ml). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano 1:10. Rendimiento: 73% (sólido blanco).

P.f. 80-82 °C (AcOEt-hexano).

[α]_D²⁰ -130.1 (c 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 1376, 1131, 1036 cm⁻¹.

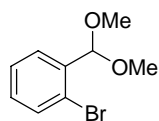
¹H RMN: δ 7.93 (dd, *J* 1.5 y 7.7 Hz, 1H), 7.53 y 7.18 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.55-7.34 (m, 3H), 6.06 (s, 1H, CH), 4.19-3.94 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 145.0, 143.5, 140.8, 135.5, 130.8, 130.5, 129.6 (2C), 126.9, 125.4, 125.2 (2C), 101.1 (CH), 65.2 (2C, CH₂CH₂), 21.2 (CH₃) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 289 [M+H]⁺ (100), 271 (27).

EMAR (FAB+) calculado para C₁₆H₁₇O₃S: 289.0898; encontrado: 289.0895.

1-bromo-2-(dimetoximetil)benceno (**4**).



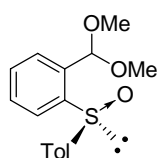
Sobre una disolución de 3.16 g (17.1 mmol) de 2-bromobenzaldehído en MeOH (12 ml), en atmósfera de argón, se adicionan 20 mg (0.09 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado y 16.45 g (102.8 mmol) de ortoformiato de metilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h en un Dean-Stark, se enfría y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se lava con una disolución

saturada de NaOAc (5 ml) y el producto se extrae con éter dietílico (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene con pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética. Rendimiento: 97% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.58 (dd, *J* 1.8 y 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* 1.1 y 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* 1.1 y 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* 1.8 y 7.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H, CH), 3.36 (s, 6H, 2 × CH₃O) ppm.

¹³C RMN: δ 136.7, 132.8, 130.0, 128.2, 128.1, 122.9, 102.9 (CH), 53.8 (2C, 2 × CH₃O) ppm.

(S)-2-(Dimetoximetil)fenil *p*-tolil sulfóxido (5).



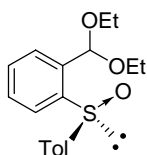
Sobre una disolución de 3.95 g (17.1 mmol) de acetal dimetílico de 2-bromobenzaldehído (4) en THF anhidro (50 ml), enfriada a -78 °C y en atmósfera de argón, se adicionan 6.8 ml (17.1 mmol) de BuLi (2.5 M en hexanos) y se agita durante 30 min. A continuación se adiciona mediante cánula bajo presión positiva de argón, otra disolución de 4.2 g (14.3 mmol) de [1*R*,2*S*,5*R*,(S)]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (1) en THF anhidro (20 ml), enfriada a -78 °C. La mezcla resultante se agita durante 2 h a -78 °C y se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). Las fases se separan y la acuosa se extrae con éter dietílico (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento: 64% (sólido blanco).

¹H RMN: δ 8.08 (dd, *J* 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.56 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.49 (td, *J* 1.6 y 7.4 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* 1.5 y 7.4 Hz, 1H),

5.59 (s, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 2.11 (s, 3H, OCH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

¹³C RMN: δ 143.5, 141.8, 140.6, 135.6, 130.1, 129.3, 129.2 (2C), 126.5, 125.4 (2C), 124.6, 99.8 (CH), 53.2 (CH₃O), 51.7 (CH₃O), 20.8 (CH₃C₆H₄) ppm.

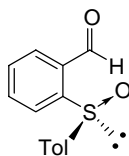
(S)-2-(Dietoximetil)fenil *p*-tolil sulfóxido (6).



Sobre una disolución de 1.29 g (5 mmol) de acetal dietílico de 2-bromobenzaldehído en THF anhidro (30 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 2 ml de *n*-BuLi (2.5 M en hexanos) y se agita durante 30 min. Esta disolución se adiciona lentamente mediante cánula con presión positiva de argón, sobre otra disolución de 1.11 g (3.85 mmol) de [1*R*,2*S*,5*R*,(S)]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**1**) y 0.58 g (5 mmol) de tetrametiletilendiamina (TMEDA) en THF anhidro (60 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 30 min y se hidroliza con 10 ml de una disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). Se separan ambas fases y la acuosa se extrae con éter dietílico (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento: 93% (aceite incolor).

¹H RMN: δ 7.98-7.90 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.54 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.73 (s, 1H, CH), 3.74-3.44 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂), 2.34 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 1.26 (t, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.09 (t, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

¹³C RMN: δ 143.8, 142.2, 140.9, 137.2, 130.7, 129.7 (2C), 129.6, 126.6, 125.6 (2C), 125.4, 98.8 (CH), 62.5 (CH₃CH₂), 61.8 (CH₃CH₂), 21.4 (CH₃C₆H₄), 15.2 (CH₃CH₂), 15.0 (CH₃CH₂) ppm.

(S)-2-(*p*-Tolilsulfinil)benzaldehído (7).

Sobre una disolución de 1.27 g (4 mmol) de acetal dietílico de (S)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (6) se disuelve en una mezcla de acetona (100 ml) y agua (7 ml) y se añaden 0.7 g (2.78 mmol) de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 3 h y el disolvente se elimina a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂ (100 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 25 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene con el grado de pureza suficiente como para ser empleado en posteriores etapas sintéticas. Rendimiento cuantitativo (sólido amarillo).

P.f. 106-108 °C (CH₂Cl₂-hexano).

[α]^{20_D} -238.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 1678, 1210, 1022 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 9.97 (s, 1H, CHO), 8.51 (d, *J* 7.2 Hz, 1H), 7.96- 7.83 (m, 2H), 7.69 (dt, *J* 1.1 y 7.4 Hz, 1H), 7.57 y 7.16 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

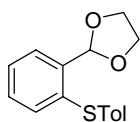
¹³C RMN: δ 190.6 (CHO), 148.1, 142.6, 141.6, 134.9, 134.2, 132.7, 130.6, 129.7 (2C), 126.6 (2C), 124.6, 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 245 [M+H]⁺ (55), 239 (77), 219 (11).

EMAR (FAB+) calculado para C₁₄H₁₃O₂S: 245.0636; encontrado: 245.0629.

HPLC: enantiómero *R*: *t_R* = 7.93 (0.5%) y enantiómero *S*: *t_R* = 10.21 (99.5%) en columna Daicel CHIRALPAK AD; e.e. = 99%.

2-[2-(*p*-Tolilsulfenil)fenil]-1,3-dioxolano (8).



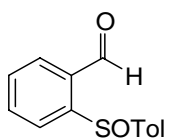
Sobre una disolución de 550 mg (2.4 mmol) de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano (**2**) en THF anhidro (20 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 1.26 ml (2.4 mmol) de *n*-BuLi (1.9

M en hexanos). La mezcla resultante se agita a -78 °C durante 30 min. A continuación se adiciona lentamente una disolución de 493 mg (2 mmol) de *p*-tolildisulfuro en THF anhidro (10 ml) y se agita durante 3 h a -78 °C. La mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 2.5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:5). Rendimiento: 68% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.64 (dd, *J* 1.8 y 6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* 1.8 y 5.2 Hz, 1H), 7.29 y 7.14 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.26 (s, 1H, CH), 4.21-4.01 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 137.4, 137.0, 136.1, 131.3, 129.6 (2C), 129.1, 128.3, 126.6 (2C), 126.5, 126.4, 103.7 (CH), 65.2 (2C, CH₂CH₂), 21.0 (CH₃) ppm.

(±)-2-(*p*-Tolilsulfinil)benzaldehído (7**).**



Sobre una disolución de 56 mg (0.20 mmol) de 2-[2-(*p*-tolilsulfenil)fenil]-1,3-dioxolano (**8**) en MeCN (0.5 ml) se adiciona 1 mg (0.006 mmol) de FeCl₃ y se agita a temperatura ambiente

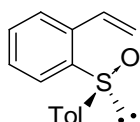
durante 5 min. A continuación se adicionan 50 mg (0.22 mmol) de H₅IO₆ y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se hidroliza con disolución saturada de Na₂S₂O₄ (0.1 ml) y se diluye con una mezcla de H₂O-CH₂Cl₂ 50:50 (5 ml). La fase orgánica se separa y se lava con H₂O (1 ml). El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por

cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2).

Rendimiento: 23%.

HPLC: enantiómero *R*: $t_R = 7.93$ (50%) y enantiómero *S*: $t_R = 10.21$ (50%) en columna Daicel CHIRALPAK AD; e.e. = 0%.

(S)-*p*-Tolil 2-vinilfenil sulfóxido (9)



Sobre una disolución de 183.1 mg (1 mmol) de 2-bromoestireno en THF anhidro (8 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón se adiciona 0.59 ml (0.95 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexanos) y se agita durante 20 min. A continuación la mezcla de reacción se adiciona mediante cánula bajo presión positiva de argón sobre otra disolución de 294.5 mg (1 mmol) de [1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**1**) y 116.2 mg (1 mmol) de TMEDA en THF (15 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 2 h y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (2 ml). Las fases se separan y la acuosa se extrae con éter dietílico (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6). Rendimiento: 66% (sólido blanco).

P.f. 76-78 °C (CH₂Cl₂-hexano).

[α]^{20_D} -104.5 (*c* 0.9, CHCl₃).

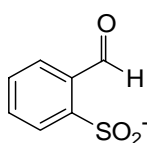
¹H RMN: δ 7.97 (d, *J* 6.5 Hz, 1H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.47 y 7.18 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.12 (d, *J* 6.5 Hz, 1H, CH), 5.69 (dd, *J* 1.0 y 17.2 Hz, 1H, CH(H)), 5.37 (dd, *J* 2.5 y 10.9 Hz, 1H, CH(H)), 2.30 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 141.8, 141.5, 141.2, 135.9, 131.5, 130.8, 129.7 (2C), 128.7, 125.8, 125.1 (2C), 124.0, 117.9 (CH₂), 21.1 (CH₃) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 243 [M+H]⁺ (100), 226 (11), 137 (10).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{15}H_{15}OS$: 243.0843; encontrado: 243.0842.

2-(*p*-Tolilsulfonyl)benzaldehído (10).



Sobre una disolución de 160 mg (0.66 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-estireno (**9**) en CH_2Cl_2 (40 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}C$, se hace burbujear una corriente de O_3 durante 45 min. A continuación se burbujea una corriente de argón para eliminar el exceso de O_3 y se adicionan 190 mg (0.73 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se deja evolucionar lentamente a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano(1:1). Rendimiento: 35% (sólido blanco).

P.f. $73-75\text{ }^{\circ}C$ (CH_2Cl_2 -hexano).

1H RMN: δ 10.80 (s, 1H, CHO), 8.21-8.12 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.85-7.67 (m, 2H), 7.77 y 7.31 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$), 2.39 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C RMN: δ 189.4 (CHO), 144.9, 142.6, 138.4, 133.8, 133.6, 131.9, 130.2 (2C), 129.3, 129.2, 127.4 (2C), 21.5 (CH_3) ppm.

EM (EI+) m/z 277 [$M+H_2O$]⁺ (10), 243 (42), 231 (100).

EMAR (EI+) calculado para $C_{14}H_{11}O_3S$: 259.0428; encontrado: 259.0423.

2.3.1.2 Reacción de hidrocianación de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (7).

Procedimiento general.

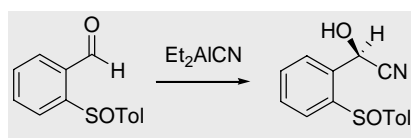
Método A) Hidrocianación con cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN)

Una disolución de 244.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (**7**) en THF anhidro (5 ml), enfriada a $-78\text{ }^{\circ}C$ en atmósfera de argón, se adiciona lentamente sobre una disolución de 2.5 ml (2.5 mmol) de Et_2AlCN (1M en

tolueno) en THF anhidro (10 ml), enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y transcurrido este tiempo, se transfiere rápidamente mediante cánula bajo presión positiva de argón sobre una mezcla de metanol (2.5 ml) y HCl conc. (2.5 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 1 h y se adiciona sobre una mezcla de HCl conc. (1.5 ml) y agua-hielo (1.5 ml) y se deja evolucionar a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrae con CH_2Cl_2 (3×5 ml). Los extractos orgánicos se lavan con H_2O (3 ml) y se secan sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida (*Esquema 2.27*).

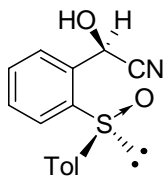
Método B) Hidrocianación con $\text{Et}_2\text{AlCN}/\text{X}(\text{OTf})_3$ ($\text{X} = \text{Yb}, \text{Y}$)

Una disolución de 244.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (**7**) y 1 mmol de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ o $\text{Y}(\text{OTf})_3$ en THF anhidro (5 ml) se agita durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de argón. A continuación la mezcla se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adiciona lentamente sobre una disolución de 2.5 ml (2.5 mmol) de Et_2AlCN (1M en tolueno) en THF anhidro (10 ml), previamente enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y la reacción se hidroliza igual que en el método A (*Esquema 2.29*).



Esquema 2.29

[2*R*,(*S*)]-Hidroxi-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (**11**).



Mediante el método **B**, utilizando como agente quelante $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, se obtiene [2*R*,(*S*)*S*]-**11** que se purifica por cristalización de Et₂O-hexano. Rendimiento: 92% (sólido blanco).

P.f. 134-136 °C (Et₂O-hexano).

[α]^{20_D} -58.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 3176, 2401, 1060, 1009 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.83 (dd, *J* 1.6 y 7.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* 1.6 y 7.7 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* 1.6 y 7.7 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* 1.6 y 7.7 Hz, 1H), 7.39 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.83 (s, 1H, CH), 4.78 (s ancho, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 142.1, 142.0, 138.9, 136.4, 133.1, 130.5, 130.4 (2C), 130.1, 129.6, 124.7 (2C), 117.5 (CN), 60.9 (CH), 21.4 (CH₃) ppm.

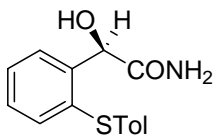
EM (FAB+) *m/z* 272 [M+H]⁺ (100), 245 (27), 154 (20).

EMAR (FAB+) calculado para C₁₅H₁₄NO₂S: 272.0721; encontrado: 272.0745.

HPLC: diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]: *t_R* = 12.60 (100%) y diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]: *t_R* = 15.22 (0%) en columna Daicel CHIRALCEL OD; e.e. = 100%.

2.3.1.3 Productos derivados de sulfinilcianhidridinas. Correlación química.

(*R*) y (*S*)-2-Hidroxi-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetamida (**12**).



Sobre una disolución de 271.4 mg (1 mmol) de [2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-hidroxi-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (**11**) en proporción diastereoisómerica 70:30 en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) a 0 °C, se adicionan 0.6 ml (9 mmol) de ácido tetrafluorobórico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se añaden 1.5 g (10 mmol) de NaI y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se hidroliza con H₂O (5 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Los

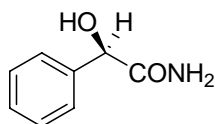
extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaHSO_3 (2 ml) y se secan sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (2:1). Rendimiento: 73% (aceite incoloro).

IR (KBr): 3400, 1689, 1261 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.49 (dd, J 1.4 y 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.20 y 7.12 (sistema AA'BB', 4H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 6.27 (s ancho, 1H, $\text{NH}(\text{H})$) 5.87 (s ancho, 1H, $\text{NH}(\text{H})$), 5.65 (d, J 4.0 Hz, 1H, CH), 4.08 (d, J 4.0 Hz, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN: δ 174.3 (CONH_2), 140.4, 137.7, 133.7, 133.1, 131.1, 130.8 (2C), 130.3, 129.2 (2C), 128.4, 127.7, 70.3 (CH), 21.1 (CH_3) ppm.

(R) y (S)-Mandelamida (13).



Una disolución de 100 mg (0.36 mmol) de (R) y (S)-2-hidroxi-2-[2-(*p*-tolilsulfenilo)fenil]acetamida (**12**) en THF (5 ml) se adiciona sobre una suspensión de níquel Raney en THF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 24 h, se filtra sobre Celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano 2:1. Rendimiento: 75% (sólido blanco).

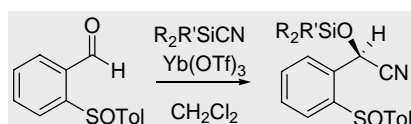
^1H RMN: δ 7.48-7.40 (m, 5H, C_6H_5), 6.05 [s ancho, 1H, $\text{CONH}(\text{H})$], 5.59 [s ancho, 1H, $\text{CONH}(\text{H})$], 5.12 (s, 1H, CH), 3.56 (s ancho, 1H, OH) ppm.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -7.8 (c 0.32, acetona, proporción enantiomérica R/S 70:30); {Lit. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +73 (c 1.20, acetona, para el enantiómero S)}.

2.3.1.4 Reacción de sililación de (S)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (7).

Procedimiento general.

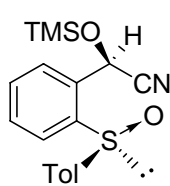
Una disolución de 244.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (**7**) y 625.2 mg (1 mmol) de Yb(OTf)₃ en CH₂Cl₂ (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 min en atmósfera de argón. A continuación se adiciona el correspondiente cianuro de sililo (5 mmol) y la mezcla resultante se agita a la temperatura y durante el tiempo indicado en cada caso. En la reacción con TMSCN, el disolvente de la mezcla se elimina a presión reducida sin hidrólisis previa. Con los restantes cianuros de sililo, la mezcla de reacción se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (2.5 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. Los productos se purifican como se indica en cada caso (*Esquema 2.30*).



Esquema 2.30

[2*R*,(*S*)*S*]-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil][(trimetilsilil)oxi]acetonitrilo (14**).**

La mezcla de reacción se agita a -20 °C durante 24 h. La cianhidrina protegida **14** se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento: 95% (sólido blanco).



P.f. 142-144 °C (AcOEt-hexano).

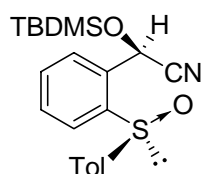
[α]^{20_D} -67.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2401, 1215, 756 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.88-7.85 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.48 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 6.21 (s, 1H, CH), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 0.23 [s, 9H, (CH₃)₃Si] ppm.

^{13}C RMN: δ 142.9, 141.6, 141.2, 135.2, 131.9, 130.5, 130.0 (2C), 128.4, 127.2, 125.4 (2C), 118.0 (CN), 59.5 (CH), 21.1 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$), -0.3 [3C, (CH₃)₃Si] ppm.

[2R,(S)S]-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi][2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (15).



La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 4 días. La cianhidrina protegida **15** se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6).

Rendimiento: 92% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -111.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (película): 2401, 1216, 755 cm⁻¹.

^1H RMN: δ 7.91-7.87 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.49 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 6.17 (s, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$), 0.92 [s, 9H, (CH₃)₃C], 0.23 (s, 3H, CH₃Si), 0.07 (s, 3H, CH₃Si) ppm.

^{13}C RMN: δ 141.9, 141.8, 140.8, 135.7, 131.9, 130.1 (3C), 128.4, 127.0, 125.5 (2C), 118.1 (CN), 59.0 (CH), 23.4 [3C, ($\underline{\text{CH}_3}$)₃C], 21.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$), 17.9 [(CH₃)₃C], -3.1 (CH₃Si), -3.2 (CH₃Si) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 386 [M+H]⁺ (100), 359 (36), 327 (74).

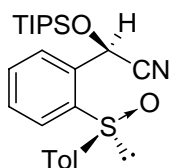
EMAR (FAB+) calculado para C₂₁H₂₈NO₂SSi: 386.1610; encontrado: 386.1609.

Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₇NO₂SSi: C, 65.41; H, 7.06; N, 3.63; S, 8.32; encontrado: C, 64.91; H, 7.14; N, 3.59; S, 8.02.

[2R,(S)S] y [2S,(S)S]-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]([triisopropilsilil]oxi)acetonitrilo (16a+16b).

La reacción se agita a reflujo durante 4 h. Se obtiene una mezcla 50:50 de diastereoisómeros que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:8).

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**16a**. Rendimiento: 45% (sólido blanco).



P.f. 72-74 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -89.4$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2401, 1215, 756 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.99-7.94 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.50 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 6.15 (s, 1H, CHCN), 2.42 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.21-1.11 [m, 3H, 3(CH)Si], 1.08 [d, J 6.1 Hz, 9H, 3(CH₃CH)Si], 0.99 [d, J 6.1 Hz, 9H, 3(CH₃CH)Si] ppm.

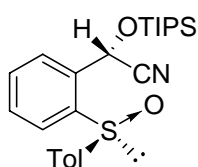
¹³C RMN: δ 142.3, 141.2, 140.6, 136.0, 131.0, 130.3 (2C), 129.9, 128.1, 126.9, 125.9 (2C), 118.1 (CN), 58.8 (CH), 21.4 (CH₃C₆H₄), 17.7 [3C, 3(CH₃CH)Si], 17.6 [3C, 3(CH₃CH)Si], 11.8 [3C, 3(CH)Si] ppm.

EM (FAB+) *m/z* 428 [M+H]⁺ (82), 401 (34), 384 (100).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₄H₃₄NO₂SSi: 428.2079; encontrado: 428.2087.

Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₃NO₂SSi: C, 67.40; H, 7.78; N, 3.28; S, 7.50; encontrado: C, 67.10; H, 7.60; N, 3.26; S, 7.38.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**16b**. Rendimiento: 40% (sólido blanco).



P.f. 78-79 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -46.1$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2401, 1216, 756 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.52 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 6.13 (s, 1H, CHCN), 2.41 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.25-1.15 [m, 3H, 3(CH)Si], 1.13 [d, J 5.8 Hz, 9H, 3(CH₃CH)Si], 1.05 [d, J 6.2 Hz, 9H, 3(CH₃CH)Si] ppm.

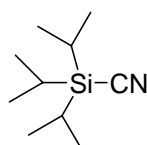
¹³C RMN: δ 142.2, 141.9, 140.6, 135.7, 132.1, 130.5, 130.3 (2C), 127.6, 125.6, 125.5 (2C), 118.3 (CN), 59.2 (CHCN), 21.4 (CH₃C₆H₄), 17.7 [3C, 3(CH₃CH) Si], 17.6 [3C, 3(CH₃CH) Si], 11.8 [3C, 3(CH₃CH) Si] ppm.

EM (FAB+) m/z 428 $[M+H]^+$ (80), 401 (56), 384 (100).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{24}H_{34}NO_2SSi$: 428.2079; encontrado: 428.2081.

Análisis elemental calculado para $C_{24}H_{33}NO_2SSi$: C, 67.40; H, 7.78; N, 3.28; S, 7.50; encontrado: C, 67.18; H, 7.76; N, 3.24; S, 7.41.

Triisopropilsilanocarbonitrilo (17).



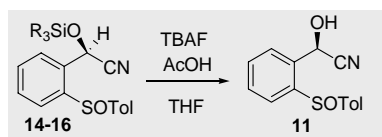
Sobre una disolución de 5.78 g (30 mmol) de cloruro de triisopropilsililo y 0.4 g (1.5 mmol) de éter 18-corona-6 en CH_2Cl_2 (20 ml), se adicionan 6.5 g (100 mmol) de cianuro potásico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 67 h. A continuación se enfría a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtra en atmósfera de argón, el disolvente se elimina a presión reducida y la mezcla resultante se destila a 76-78 °C (6 mmHg). Rendimiento: 75% (aceite incoloro).

1H RMN: δ 1.30-1.05 [m, 21H, $3(CH_3)_2CH$] ppm.

^{13}C RMN: δ 124.5 (CN), 18.1 (3C, 3CH), 10.4 (6C, 6CH₃) ppm.

2.3.1.5 Desprotección de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-sililoxiacetonitrilos.

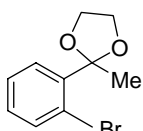
Sobre una disolución de sililoxiacetonitrilo (**14**, **15** ó **16**) (1 mmol) y AcOH (5 mmol) en THF (5 ml) se adiciona lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (5 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluye con agua (5 ml) y se extrae con éter dietílico (3 \times 5 ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (5 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido es espectroscópicamente (1H y ^{13}C RMN) idéntico y presenta el mismo valor de $[\alpha]^{20}_D$ que la cianhidrina [2*R*,(*S*)]-11 previamente descrita (*Esquema 2.31*).



Esquema 2.31

2.3.1.6 Síntesis de (S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona (20). Productos intermedios.

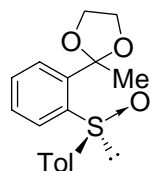
2-(2-Bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (18).



Sobre una disolución de 7.38 g (37.1 mmol) de 1-(2-bromofenil)etanona en benceno (30 ml) se adicionan 33 mg (0.15 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado y 3.1 g (55.65 mmol) de etilenglicol. La mezcla de reacción se agita a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 36 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. Se obtiene **12** con pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética. Rendimiento: 96% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.66 (dd, *J* 1.8 y 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* 1.3 y 7.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* 1.8 y 7.2 Hz, 1H), 4.15-3.96 [m, 2H, CH(H)CH(H)], 3.85-3.66 [m, 2H, CH(H)CH(H)], 1.80 (s, 3H, CH₃) ppm.

(S)-2-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-1,3-dioxolano (19).



Sobre una disolución de 5 g (22 mmol) de 2-(2-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (**18**) en THF anhidro (100 ml), enfriada a -78 °C en

atmósfera de argón, se adicionan lentamente 11.6 ml (22 mmol) de *n*-BuLi (1.9M en hexanos). La mezcla se agita a -78 °C durante 30 min. A continuación se adiciona lentamente una disolución de 5.39 mg (18.33 mmol) de [1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**1**) y se agita -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento: 68% (sólido blanco).

P.f. 110-112 °C (AcOEt-hexano).

[α]_D²⁰ -61.9 (c 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 1376, 1233, 1194 cm⁻¹.

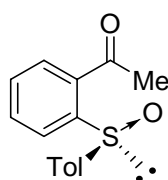
¹H RMN: δ 8.26 (dd, *J* 1.3 y 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.79 y 7.16 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 3.99-3.90 [m, 1H, CH(H)CH(H)], 3.73-3.65 [m, 2H, CH(H)CH₂], 3.05-2.95 [m, 1H, CH(H)CH₂], 2.29 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.45 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 143.4, 142.2, 141.1, 141.0, 130.6, 129.5 (2C), 129.1, 127.0 (2C), 126.6, 125.0, 108.8 (C-O), 64.1 (CH₂CH₂), 63.8 (CH₂CH₂), 27.2 (CH₃), 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 303 [M+H]⁺ (100), 259 (27), 167 (8).

EMAR (FAB+) calculado para C₁₇H₁₉O₃S: 303.1055; encontrado: 303.1062.

(*S*)-1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]etanona (**20**).



Una disolución de 302 mg (1 mmol) de 2-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-1,3-dioxolano (**19**) en ácido fórmico (1.8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción

se diluye con CH₂Cl₂ (10 ml) y se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. Se obtiene el producto **20** con pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética. Rendimiento: 98% (sólido blanco).

P.f. 143-146 °C (CH₂Cl₂-hexano).

[α]²⁰_D -240.3 (c 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2401, 1620 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.57 (dd, *J* 1.0 y 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* 1.4 y 7.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* 1.4 y 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* 1.4 y 7.6 Hz, 1H), 7.58 y 7.14 (sistema AA'BB', 4H, CH₃C₆H₄), 2.54 (s, 3H, CH₃CO), 2.28 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

¹³C RMN: δ 197.5 (CO), 148.5, 143.6, 140.9, 133.8, 130.6, 130.2 (2C), 129.5, 126.6, 125.1 (2C), 26.9 (CH₃CO), 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 258 M⁺ (40), 151 (100).

EMAR (FAB+) calculado para C₁₅H₁₄O₂S: 258.0714; encontrado: 258.0706.

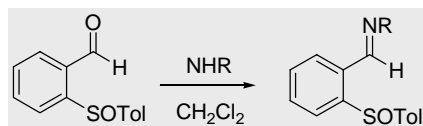
HPLC: enantiómero *R*: *t_R* = 7.11 (1%) y enantiómero *S*: *t_R* = 10.82 (99%) en columna Daicel CHIRALPAK AD; e.e. = 98%.

2.3.2 Adición nucleofílica estereoselectiva de cianuro a enlaces imínicos

2.3.2.1 Síntesis de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldiminas. Prodedimiento general (Método A).

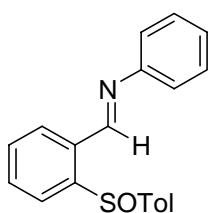
Sobre una disolución de 244.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzaldehído (**7**) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml), se adiciona un exceso de Na₂SO₄ y la correspondiente amina (1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura

ambiente durante 16 h y se filtra sobre Celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica según se indica en cada caso (*Esquema 2.32*).



Esquema 2.32

(+)-(E)-N-[[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen]anilina (21).



Se emplea anilina como amina de partida. El producto se purifica por cristalización de CH₂Cl₂-hexano. Rendimiento: 91% (sólido blanco).

P.f. 92-94 °C (CH₂Cl₂-hexano).

IR (KBr): 1628, 1026, 767 cm⁻¹.

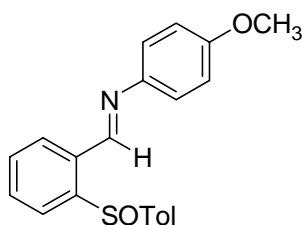
¹H RMN: δ 8.56 (s, 1H, CH=N), 8.39 (dd, *J* 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* 1.6 y 7.5 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* 1.6 y 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* 1.6 y 7.2 Hz, 1H), 7.50 y 7.12 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 2.28 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 156.5 (CH=N), 150.4, 146.0, 143.4, 140.9, 133.7, 131.5, 131.1, 130.5, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 126.5, 126.3 (2C), 125.3, 120.7 (2C), 21.2 (CH₃) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 320 [M+H]⁺ (100), 302 (22).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₀H₁₈NOS: 320.1103; encontrado: 320.1094.

(+)-(E)-4-Metoxi-N-[[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen]anilina (22).



Se emplea *p*-anisidina como amina de partida. El producto se purifica por cristalización de CH₂Cl₂-hexano. Rendimiento: 86% (sólido blanco).

P.f. 80-82 °C (CH₂Cl₂-hexano).

IR (KBr): 1626, 1247, 1029, 754 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.62 (s, 1H, CH=N), 8.43 (dd, *J* 1.2 y 7.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* 1.5 y 7.5 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* 1.5 y 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.50 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.16 y 6.94 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄OCH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.32 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

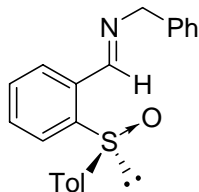
¹³C RMN: δ 158.7 (CH=N), 154.1, 145.5, 143.4, 143.1, 140.7, 134.0, 131.0, 130.7, 130.4, 129.4 (2C), 126.1 (2C), 125.2, 122.1 (2C), 114.3 (2C), 55.3 (OCH₃), 21.2 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 350 [M+H]⁺ (100), 332 (50), 227 (15), 122 (18).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₁H₂₀NO₂S: 350.1209; encontrado: 350.1199.

Análisis elemental calculado para C₂₁H₁₉NO₂S: C, 72.18; H, 5.48; N, 4.01; S, 9.18; encontrado: C, 72.01; H, 5.51; N, 4.29; S, 8.95

(*S,E*)-1-Fenil- *N*-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen}metanamina (24).



Se emplea bencilamina como amina de partida. El producto se purifica por cristalización de CH₂Cl₂-hexano. Rendimiento: 87% (sólido blanco).

P.f. 84-86 °C (CH₂Cl₂-hexano).

[α]²⁰_D -257.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 1626, 1061, 753 cm⁻¹.

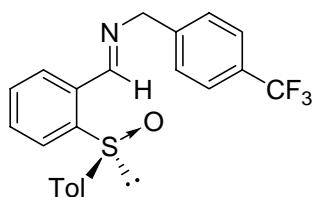
¹H RMN: δ 8.52 (s, 1H, CH=N), 8.37 (dd, *J* 1.1 y 7.5 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.55 (td, *J* 1.1 y 7.5 Hz, 1H), 7.39 y 7.09 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.34-7.20 (m, 5H), 4.84 y 4.73 (sistema AB, *J* 14.1 Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C RMN: δ 158.7 (CH=N), 145.4, 143.4, 140.7, 138.4, 133.7, 131.1, 130.6, 130.4, 129.6 (2C), 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.0, 126.3 (2C), 125.2, 64.5 (CH₂), 21.2 (CH₃) ppm.

EM (FAB+) m/z 334 [M+H]⁺ (39), 245 (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₁H₂₀NOS: 334.1260; encontrado: 334.1271.

(S,E)-N-[[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]metilen]-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina (25).



Se emplea 4-trifluorometilbencilamina como amina de partida. El producto se purifica por cristalización de CH₂Cl₂-hexano. Rendimiento: 95% (sólido blanco).

P.f. 116-118 °C (CH₂Cl₂-hexano).

[α]_D²⁰ -228.4 (c 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 1326, 1216, 756 cm⁻¹.

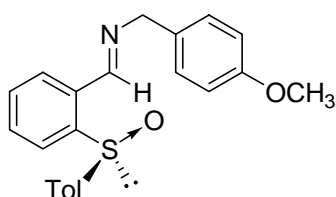
^1H RMN: δ 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.45 (d, J 7.7 Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.59 y 7.09 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CF₃), 7.41 y 7.37 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 4.86 y 4.78 (sistema AB, J 14.5 Hz, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C RMN: δ 159.5 (CH=N), 144.9, 143.2, 142.5, 142.4, 140.6, 133.2, 131.0, 130.9, 130.4, 129.3 (2C), 128.8 (q, 2J 32.3 Hz, C-CF₃), 127.8 (2C), 126.1 (2C), 125.1, 125.0 (q, 3J 3.9 Hz, 2C, 2CH-C-CF₃), 124.0 (q, 1J 272.2 Hz, CF₃), 63.7 (CH₂), 20.9 (CH₃) ppm.

EM (EI+) m/z 401 M⁺ (4), 384 (21), 364 (31), 265 (31).

EMAR (EI+) calculado para C₂₂H₁₈F₃NOS (M⁺): 401.1061; encontrado: 401.1045.

(S,E)-1-(4-Metoxifenil)-N-[[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen]metanamina (26).



Se emplea 4-metoxibencilamina como amina de partida. El producto se purifica por cristalización de CH_2Cl_2 -hexano. Rendimiento: 93% (sólido blanco).

P.f. 120-122 °C (CH_2Cl_2 -hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -259.2$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 1512, 1248, 1058, 755 cm^{-1} .

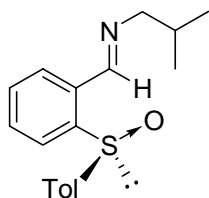
^1H RMN: δ 8.41 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.37 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.54 (t, J 6.9 Hz, 1H), 7.41 y 7.09 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.17 y 6.88 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.77 y 4.66 (sistema AB, J 14.1 Hz, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm

^{13}C RMN: δ 158.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 158.2, 145.2, 143.4, 140.7, 133.6, 130.9, 130.5, 130.4, 130.3, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 126.2 (2C), 125.0, 113.8 (2C), 63.8 (CH_2), 55.2 (CH_3O), 21.2 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (88), 121 (100).

EMAR(FAB+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$: 364.1371; encontrado: 364.1382.

(S,E)-2-Metil-N-([2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen}propan-1-amina (27).



Se emplea isobutilamina como amina de partida. El producto se utiliza en una etapa sintética posterior sin purificación previa. Rendimiento: 90% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -208.4$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 1650, 1028, 764 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.35 (m, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.31 (dd, J 1.2 y 7.5 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.52 (dd, J 1.2 y 7.5 Hz, 1H), 7.46 y 7.14 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.46 (ddd, J 1.4, 6.6 y 11.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$), 3.27 (ddd, J 0.9, 6.6 y 11.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$),

2.31 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 1.93 [sept, J 6.6 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 0.91 (d, J 6.6 Hz, 3H, CH_3CH), 0.87 (d, J 6.6 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

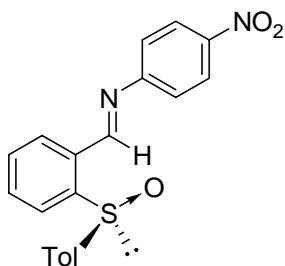
^{13}C RMN: δ 157.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 145.1, 143.7, 140.6, 133.9, 130.7, 130.4, 130.3, 129.5 (2C), 126.1 (2C), 125.1, 69.4 (CH_2), 29.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 21.2 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 20.6 (CH_3CH), 20.5 (CH_3CH) ppm.

EM (ESI+) m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NOS}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 300.1416; encontrado: 300.1427.

2.3.2.2 Síntesis de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldiminas. Prodedimiento general (Método B).

(*E,S*)-4-Nitro-*N*-{[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen}anilina (23).



Una disolución de 244.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (7) y 145 mg (1.05 mmol) de nitroanilina en tolueno anhidro (25 ml) y en presencia de un exceso de Na_2SO_4 , se calienta a reflujo en un Dean-Stark durante 96 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra sobre Celita. El disolvente se elimina presión reducida. El producto se purifica por cristalización de CH_2Cl_2 -hexano. Rendimiento: 75% (sólido amarillo).

P.f. 68-70 °C (CH_2Cl_2 -hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -375.6 (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 1701, 1587, 1310, 1028, 726 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.58 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.41 (dd, J 1.1 y 7.9 Hz, 1H), 8.27 y 7.07 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.90 (dd, J 1.1 y 7.9 Hz, 1H), 7.80 (td, J 1.1 y 7.9 Hz, 1H),

7.64 (td, J 1.1 y 7.9 Hz, 1H), 7.43 y 7.17 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 159.2 (CH=N), 156.1, 146.4, 145.8, 142.9, 141.4, 132.9, 132.6, 131.9, 130.9, 129.8 (2C), 126.4 (2C), 125.9, 125.1 (2C), 121.1 (2C), 21.3 (CH₃) ppm.

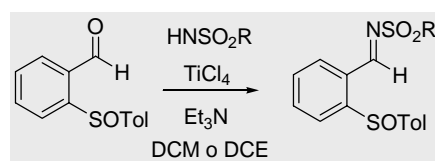
EM (FAB+) m/z 365 [M+H]⁺ (16), 245 (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₀H₁₇N₂O₃S: 365.0954; encontrado: 365.0958.

Análisis elemental calculado para C₂₀H₁₆N₂O₃S: C, 65.92; H, 4.43; N, 7.69; S, 8.80; encontrado: C, 66.21; H, 4.25; N, 7.57; S, 9.15.

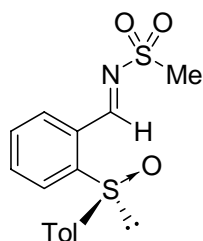
2.3.2.3 Síntesis de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldiminas. Procedimiento general (Método C)¹¹⁴.

Sobre una disolución de 244.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (7) y la sulfonamida correspondiente (1 mmol) en CH₂Cl₂ ó DCE (6 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se adicionan 202 mg (2 mmol) de Et₃N y 95 mg (0.5 mmol) de TiCl₄. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza con HCl 1M (2 ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:1) (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

(*S,E*)-*N*-{[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen}metanosulfonamida (28).



Se emplean 95.1 mg (1 mmol) de metanosulfonamida y CH_2Cl_2 como disolvente. Rendimiento: 65% (sólido blanco).

P.f. 74-76 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -106.6$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (KBr): 1612, 1322, 1149, 805, 753 cm^{-1} .

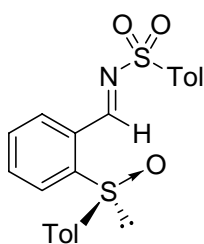
^1H RMN: δ 9.25 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.40 (dd, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.88 (td, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.64 (td, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.50 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.04 (s, 3H, CH_3SO_2), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN: δ 168.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 149.2, 142.0, 141.9, 135.3, 133.5, 131.0 (2C), 130.1, 129.3, 126.2 (2C), 125.7, 40.4 (CH_3SO_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (28), 245 (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}_2$: 322.0566; encontrado: 322.0553.

(S,E)-4-Metil-N-[[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metilen]benzenosulfonamida (29).



Se emplean 171.2 mg (1 mmol) de *p*-toluenosulfonamida y DCE como disolvente. Rendimiento: 82% (sólido blanco).

P.f. 171-173 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -248.0$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 1610, 1330, 1207, 815, 786 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 9.23 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.37 (dd, J 1.2 y 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J 1.2 y 7.9 Hz, 1H), 7.84 (td, J 1.2 y 7.9 Hz, 1H), 7.81 y 7.34 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 7.59 (td, J 1.2 y 7.9 Hz, 1H), 7.43 y 7.12 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$), 2.45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 166.4 ($\text{CH}=\text{N}$), 149.2, 145.0, 141.9, 141.7, 135.0, 134.6, 133.6, 130.9, 129.9 (2C), 129.8 (2C), 129.5, 128.2 (2C), 126.2 (2C), 125.3, 21.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$) ppm.

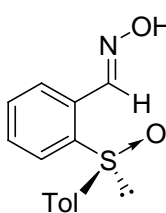
EM (FAB+) m/z 398 $[M+H]^+$ (31), 226 (100).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{21}H_{20}NO_3S_2$: 398.0884; encontrado: 398.0887.

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{19}NO_3S_2$: C, 63.45; H, 4.82; N, 3.52; S, 16.13; encontrado: C, 63.62; H, 4.66; N, 3.63; S, 16.42.

2.3.2.4 Síntesis de la oxima de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (37).

Procedimiento general (Método D).



Una disolución de 24.4 mg (0.1 mmol) de 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído (7) y 13.8 mg (0.2 mmol) del clorhidrato de la hidroxilamina en una mezcla de piridina / EtOH en proporción 1:1 (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se extrae con CH_2Cl_2 (3×5 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se obtiene con pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética. Rendimiento: cuantitativo (sólido blanco).

P.f. 128-130 °C (CH_2Cl_2 -hexano).

1H RMN: δ 10.64 (s ancho, 1H, OH), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.23 (s, 1H, CHN), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.53 y 7.05 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4SO_2$), 7.48-7.42 (m, 2H), 2.23 (s, 3H, $CH_3C_6H_4SO$) ppm.

^{13}C RMN: δ 146.6 (CHN), 143.4, 141.8, 141.2, 141.1, 130.7, 130.3, 130.0, 129.6 (2C), 125.8 (2C), 124.7, 21.2 ($CH_3C_6H_4SO$) ppm.

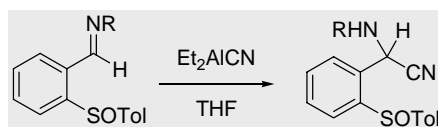
EM (FAB+) m/z 260 $[M+H]^+$ (100), 228 (9).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{14}H_{14}NO_2S$: 260.0739; encontrado: 260.0735.

2.3.2.4 Síntesis de α -aminonitrilos. Procedimientos generales.

Método A: Sobre una disolución de imina (0.1 mmol) en THF anhidro (1 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se adiciona la cantidad indicada en cada caso de Et₂AlCN (1M en tolueno). La mezcla de reacción se agita durante 2-16 h y se hidroliza lentamente con disolución saturada de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (1 ml). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (1 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida (*Esquema 2.32*).

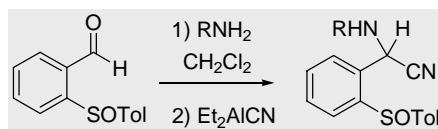
Método B: Una disolución de imina (0.1 mmol) en THF anhidro (1 ml) se adiciona lentamente sobre una disolución de 0.4 ml (0.4 mmol) de Et₂AlCN (1M en tolueno) en THF anhidro (4 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2-16 h y se hidroliza lentamente con una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (1 ml). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (1 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida (*Esquema 2.32*).



Esquema 2.32

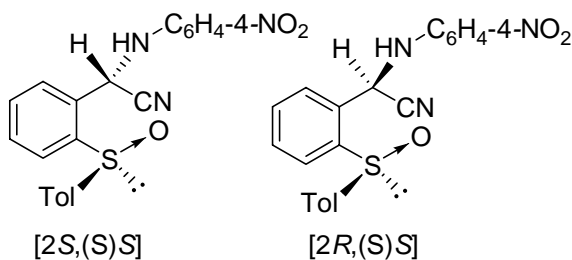
Método C: Sobre una disolución de (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (**7**) (0.1 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) en presencia de un exceso de Na₂SO₄ a temperatura ambiente, se adiciona la amina correspondiente (0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación se adicionan 0.4 ml (0.4 mmol) de Et₂AlCN (1M en tolueno) sobre la mezcla de reacción y se agita durante 8 h. La mezcla se hidroliza lentamente con una

disolución saturada de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (1 ml). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (1 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida (*Esquema 2.35*).



Esquema 2.35

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-4-[(Nitrofenil)amino][2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (30a + 30b).



El producto se obtiene siguiendo el método **A** a partir de la imina **23**. Se emplean 2 equivalentes de Et₂AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 8 h. El producto se purifica por cristalización de

CHCl₃-hexano, obteniéndose en una proporción diastereoisomérica 50:50. Rendimiento: 75% (sólido amarillo).

¹H RMN (mezcla **30a** + **30b**, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (d, *J* 8.1 Hz, 1H), 8.18 y 6.94 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄NO₂), 8.17 y 6.93 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄NO₂), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.54 y 7.34 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.39 y 7.24 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 6.80 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, CHCN), 6.56 (d, *J* 7.9 Hz, 1H, CHCN), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN (mezcla **30a** + **30b**, DMSO-*d*₆): δ 152.0, 151.6, 145.8, 145.2, 142.5, 142.3, 142.2, 141.9, 139.7, 139.6, 133.3, 133.1, 132.6, 132.5, 132.1 (2C), 130.9 (2C), 130.7 (2C), 129.5, 129.3, 128.1, 127.4, 126.9 (2C), 126.8 (2C), 126.0 (2C), 125.8 (2C), 118.7

(CN), 118.5 (CN), 113.6 (2C), 46.3 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 46.2 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 21.8 (CH_3), 21.7 (CH_3) ppm.

EM (FAB+) m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (45), 154 (100).

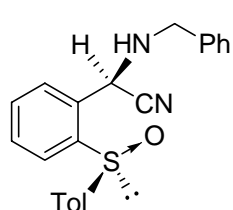
EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 392.1068; encontrado: 392.1062.

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-(Bencilamino)[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (31a + 31b).

El producto se obtiene siguiendo el método **A** a partir de la imina **24**. Se emplean 2 equivalentes de Et_2AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 8 h. El producto, obtenido en proporción diastereoisomérica **31a** + **31b** 40:60, se utiliza sin purificación previa en posteriores etapas sintéticas.

El diastereoisómero [2R,(S)S]-**31b** se purifica por cristalización de CHCl_3 -hexano.

Rendimiento: 44% (sólido blanco).



P.f. 116-118 °C (CHCl_3 -hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -90.7$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2230, 1216, 1031, 755 cm^{-1} .

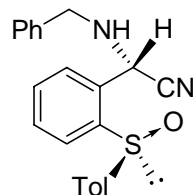
^1H RMN: δ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.31-7.16 (m, 7H), 5.45 (s, 1H, CHCN), 4.02 y 3.93 (sistema AB, J 11.8 Hz, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 1.84 (s ancho, 1H, NH) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.9, 141.6, 141.3, 137.2, 133.6, 131.8, 130.7, 129.9 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.8, 127.6, 125.3 (2C), 117.7 (CN), 50.7 (CH_2), 51.9 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 21.3 (CH_3) ppm.

EM (FAB+) m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (92), 334 (100), 224 (17).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$: 361.1374; encontrado: 361.1366.

El diastereoisómero [2S,(S)S]-**31a** se caracteriza a partir de una mezcla **31a** + **31b**.



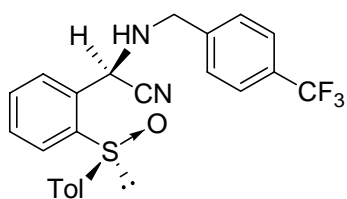
^1H RMN: δ 8.13-8.07 (m, 1H), 7.76-7.13 (m, 12H), 4.85 (s, 1H, CHCN), 4.05-3.78 (m, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s ancho, 1H, NH) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.7, 141.3, 141.0, 137.0, 133.3, 131.5, 130.5, 129.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.7, 127.4, 125.1 (2C), 117.4 (CN), 50.5 (CHCN), 51.0 (CH₂), 21.2 (CH₃).

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil][4-(trifluorometil)bencil]amino} acetonitrilo (32a + 32 b).

El producto se obtiene siguiendo el método **A** a partir de la imina **25**. Se emplean 4 equivalentes de Et₂AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. El producto, obtenido en proporción diastereoisomérica 40:60 **32a** + **32b**, se utiliza sin purificación previa en posteriores etapas sintéticas.

El diastereoisómero [2R,(S)S]-**32b** se purifica por cristalización de CHCl₃-hexano. Rendimiento: 38% (sólido amarillo).



P.f. 142-144 °C (CHCl₃-hexano).

[α]²⁰_b -53.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2229, 1325, 1133, 1063, 774 cm⁻¹.

^1H RMN: δ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.52 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.47 y 7.31 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CF₃), 5.46 (s, 1H, CHCN), 4.07 y 3.97 (sistema AB, *J* 12.4 Hz, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.94 (s ancho, 1H, NH) ppm.

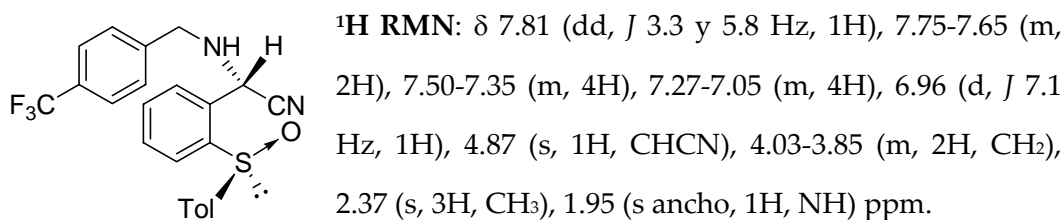
^{13}C RMN: δ 144.4, 141.6, 141.3, 133.5, 132.0, 130.8, 130.0 (*q*, ²*J* 32.3 Hz, C-CF₃), 129.9 (2C), 128.8 (2C), 128.4, 127.9, 125.5 (*q*, ³*J* 3.7 Hz, 2C, 2CH-C-CF₃), 125.4 (2C), 124.0 (*q*, ¹*J* 271.9 Hz, CF₃), 117.5 (CN), 50.7 (CHCN), 51.2 (CH₂), 21.3 (CH₃) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 429 [M+H]⁺ (100), 402 (60).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₃H₂₀F₃N₂OS: 429.1242; encontrado: 429.1249.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.1

El diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**32a** se caracteriza a partir de una mezcla **32a** + **32b**.

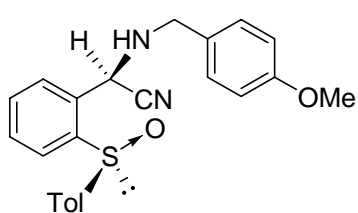


¹³C RMN (parametros representativos): δ 143.4, 141.0, 140.7, 137.2, 133.3, 131.2, 130.5, 129.6 (2C), 128.4 (2C), 128.1, 127.5, 127.2, 125.1 (2C), 117.4 (CN), 50.1 (CHCN), 51.0 (CH₂), 21.1 (CH₃) ppm.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil][(4-metoxibencil)amino] acetonitrilo (**33a** + **33b**).

El producto se obtiene siguiendo el método **A** a partir de la imina **26**. Se emplean 4 equivalentes de Et₂AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. El producto, obtenido en proporción diastereoisomérica **33a** + **33b** 40:60, se utiliza sin purificación previa en posteriores etapas sintéticas.

El diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**33b** se purifica por cristalización de CHCl₃-hexano. Rendimiento: 42% (sólido amarillo).



P.f. 123-125 °C (CHCl₃-hexano).

[α]_D²⁰ -87.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2224, 1247, 1018, 1007, 810 cm⁻¹.

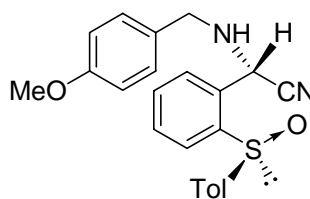
¹H RMN: δ 7.80 (dd, *J* 3.4 y 5.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* 3.4 y 5.8 Hz, 1H), 7.56 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.15 y 6.81 (sistema AA'BB', 4H, CH₃OC₆H₄), 5.42 (s, 1H, CHCN), 3.97 y 3.88 (sistema AB, *J* 12.0 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.78 (s ancho, 1H, NH) ppm.

^{13}C RMN: δ 159.2, 145.0, 141.6, 141.2, 133.6, 131.7, 130.7, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.2, 127.9, 127.6, 125.3 (2C), 117.7 (CN), 113.9 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 55.3 (OCH_3), 50.6 (CHCN), 51.3 (CH_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (35), 136 (19), 121 (100).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 391.1480; encontrado: 391.1481.

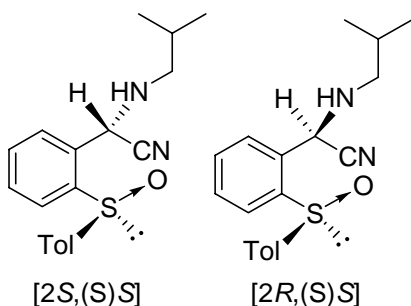
El diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**33a** se caracteriza a partir de una mezcla **33a** + **33b**.



^1H RMN: δ 8.09-8.06 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.65-7.11 (m, 8H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.81 (s, 1H, CHCN), 4.00-3.73 (m, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.88 (s ancho, 1H, NH) ppm.

^{13}C RMN: δ 159.3, 143.7, 142.3, 141.0, 132.4, 131.4, 130.3, 130.2 (2C), 130.1 (2C), 129.4, 127.9, 126.3, 126.2 (2C), 117.6 (CN), 114.0 (2C), 55.2 (OCH_3), 50.2 (CHCN), 50.7 (CH_2), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-[Isobutilamino][2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (**34a** + **34b**).



El producto se obtiene siguiendo el método **A** a partir de la imina **27**. Se emplean 4 equivalentes de Et_2AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 16 h. El producto, obtenido en proporción diastereoisomérica **34a** + **34b** 40:60, se

utiliza sin purificación previa en posteriores etapas sintéticas. Rendimiento: 74% (aceite incoloro).

^1H RMN (mezcla **34a** + **34b**): δ 8.06 (dd, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.56 y 7.23 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.53-

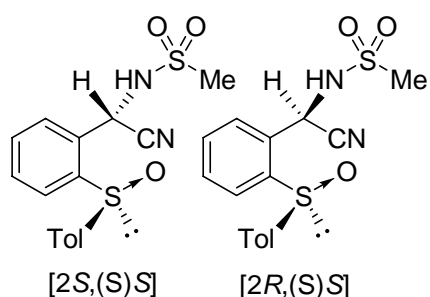
7.49 (m, 3H), 7.43 y 7.26 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.42 (s, 1H, CHCN), 4.84 (s, 1H, CHCN), 2.69-2.61 (m, 1H, CH₂), 2.60-2.50 (m, 2H, CH₂), 2.45-2.37 (m, 1H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.34 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.75 (sept, *J* 6.5 Hz, 1H, CH₃CH), 1.64 (sept, *J* 6.5 Hz, 1H, CH₃CH), 1.63 (s ancho, 2H, 2 × NH), 0.96 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH), 0.94 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH), 0.86 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH), 0.84 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

¹³C RMN (mezcla **34a** + **34b**): δ 144.8, 143.6, 142.2, 141.6, 141.2, 140.9, 133.9, 132.7, 131.7, 131.3, 130.6, 130.2 (2C), 130.1, 129.8 (2C), 128.1, 127.9, 127.5, 126.6, 126.2 (2C), 125.2 (2C), 118.0 (CN), 117.9 (CN), 51.6 (CHCN), 51.5 (CHCN), 55.4 (CH₂), 54.9 (CH₂), 28.3 (CH), 28.2 (CH), 21.4 (CH₃C₆H₄), 21.2 (CH₃C₆H₄), 20.7 (CH₃CH), 20.6 (CH₃CH), 20.5 (CH₃CH), 20.4 (CH₃CH) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 327 [M+H]⁺ (11), 300 (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₁₉H₂₃N₂OS: 327.1535; encontrado: 327.1525.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-*N*-{Ciano[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metil}metanosulfonamida (**35a** + **35b**).



El producto se obtiene siguiendo el método A a partir de la imina **28**. Se emplean 2 equivalentes de Et₂AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. El producto, obtenido en proporción diastereoisomérica 55:45 de **35a** + **35b**, se utiliza sin purificación

previa en posteriores etapas sintéticas. Rendimiento: 86% (sólido blanco).

¹H RMN (mezcla **35a** + **35b**): δ 7.91-7.75 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 8H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.71 (s ancho, 2H,

2NH), 6.07 (s, 1H, CHCN), 5.89 (s, 1H, CH), 3.05 (s, 3H, CH_3SO_2), 3.04 (s, 3H, CH_3SO_2), 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN (mezcla **35a** + **35b**): δ 143.0, 142.9, 142.7, 142.3, 139.6, 139.5, 132.6, 132.1, 131.2, 131.0, 130.6, 130.5 (2C), 130.4 (3C), 130.2, 129.6, 128.2, 126.6, 126.1 (2C), 125.3 (2C), 116.7 (CN), 116.5 (CN), 44.8 (2C, CH_3SO_2), 41.9 (CHCN), 41.7 (CHCN), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (ESI+) m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100) 322 (25), 254 (15).

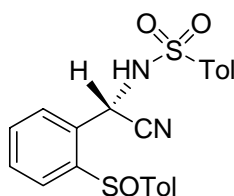
EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: 349.0675; encontrado: 349.0673.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-*N*-[Ciano[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metil]-*p*-tolueno sulfonamida (36a** + **36b**).**

El producto se obtiene siguiendo el método **A** a partir de la imina **29**. Se emplean 2 equivalentes de Et_2AlCN y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. Se obtiene una proporción diastereoisomérica 55:45 de **36a** + **36b**, que se utiliza sin purificación previa en posteriores etapas sintéticas.

El diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**36a** se purifica por cristalización de CHCl_3 -hexano.

Rendimiento: 45% (sólido amarillo).



P.f. 186-188 °C (CHCl_3 -hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -43.8$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2401, 1341, 1216, 1063, 755 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.79 (dd, J 1.5 y 7.8 Hz, 1H), 7.76 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.47 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 6.20 (s ancho, 1H, NH), 5.72 (s, 1H, CHCN), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.5, 143.0, 142.9, 140.2, 136.2, 131.9, 130.9, 130.7, 130.5 (2C), 129.9 (2C), 127.4 (2C), 126.7, 126.2 (2C), 125.7, 115.6 (CN), 45.0 ($\underline{\text{CHCN}}$), 21.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2}$), 21.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}}$) ppm.

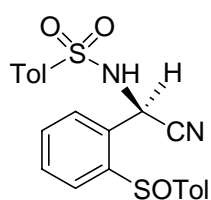
EM (FAB+) m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (21), 415 (44), 371 (100).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: 425.0993; encontrado: 425.0977.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 62.24; H, 4.75; N, 6.60; S, 15.11; encontrado: C, 61.98; H, 4.59; N, 6.63; S, 15.28.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.2

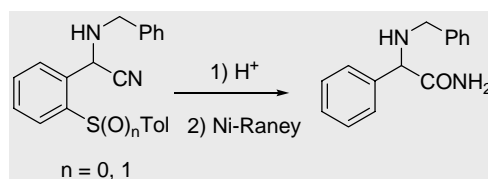
El diastereoisómero $[2R,(S)S]$ -**36b** se caracteriza a partir de una mezcla **36a** + **36b**.



^1H RMN: δ 7.91-7.84 (m, 1H), 7.79-7.20 (m, 11H), 6.67 (s ancho, 1H, NH), 6.07 (s, 1H, $\underline{\text{CHCN}}$), 2.39 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2}$), 2.36 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.1, 143.2, 142.4, 141.9, 139.6, 139.2, 132.2, 131.7, 129.6 (2C), 129.5, 129.2, 127.5, 127.2 (2C), 126.1 (2C), 125.2 (2C), 115.8 (CN), 44.3 ($\underline{\text{CHCN}}$), 21.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2}$), 21.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}}$) ppm.

2.3.2.6 Correlación química N-bencilaminonitrilo 31a + 31b con (R)-2-(bencilamino)-2-fenilacetamida (Esquema 2.36).

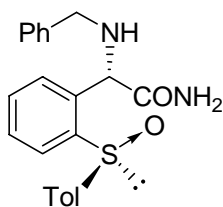


Esquema 2.36

$[2S,(S)S]$ y $[2R,(S)S]$ -2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetamida (**38a** + **38b**).

A una disolución de 72 mg (0.10 mmol) de [2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-bencilamino-2-(*p*-tolilsulfinil)fenilacetoniitrilo **31a** + **31b** (40:60) en CH₂Cl₂ (2 ml) enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente H₂SO₄ (100 µl). La reacción se agita a 0 °C durante 10 h y a continuación el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se agita durante 30 min con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml). El residuo se extrae con una mezcla de CHCl₃-iPrOH 3:1 (3 × 5 ml) y los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y la mezcla diastereoisomérica **38a** + **38b** (40:60) se separa y purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂-MeOH (95:5).

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**38a**. Rendimiento: 12% (sólido amarillo).



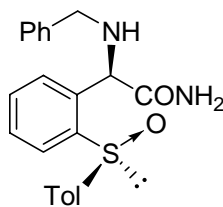
¹H RMN: δ 7.81 (dd, *J* 1.4 y 7.6 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* 1.4 y 7.9 Hz, 1H), 7.63 [s ancho, 1H, CONH(H)], 7.56 (td, *J* 1.4 y 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.44 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.32 [s ancho, 1H, CONH(H)], 5.00 (s, 1H, CHCN), 3.03 y 2.96 (sistema AB, *J* 12.6 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s ancho, 1H, NH) ppm.

¹³C RMN: δ 173.2 (CO), 142.0, 141.1, 140.8, 140.7, 139.4, 133.0, 129.9 (2C), 129.4, 129.3, 128.4, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.0, 124.9 (2C), 59.0 (CHCN), 51.2 (CH₂), 21.3 (CH₃C₄H₆) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 379 [M+H]⁺ (86), 334 (32).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₂H₂₃N₂O₂S: 379.1474; encontrado: 379.1468.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**38b**. Rendimiento: 15% (sólido amarillo).



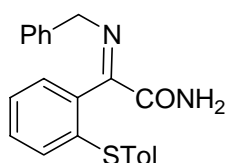
¹H RMN: δ 7.59-7.42 (m, 5H), 7.39-7.20 (m, 9H), 7.14 [s ancho, 1H, CONH(H)], 5.50 [s ancho, 1H, CONH(H)], 4.96 (s, 1H, CHCN), 3.67 (sistema AB, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.70 (s ancho, 1H, NH) ppm.

^{13}C RMN: δ 173.2 (CO), 143.5, 142.1, 139.4, 139.1, 138.9, 131.9, 130.1 (2C), 129.1, 128.7, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.2, 126.6, 126.2 (2C), 61.0 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 51.9 (CH_2), 21.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_4\text{H}_6$) ppm.

EM (ESI+) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 334 (43).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 379.1474; encontrado: 379.1475.

2-(benzilimino)-2-[2-(*p*-tolilsulfenil)fenil]acetamide (39).



Se obtiene como subproducto de la reacción de hidrólisis de bencilamino-2-(*p*-tolilsulfenil)fenilacetónitrilo **31a** + **31b** (40:60) en CH_2Cl_2 enfriada a 0°C y H_2SO_4 (50 μl). purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (4:1). Rendimiento: 45% (sólido blanco).

^1H RMN: δ 7.37 [s ancho, 1H, CONH(H)], 7.34-7.20 (m, 8H), 7.25 y 7.06 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.12-7.06 (m, 1H), 5.43 [s ancho, 1H, CONH(H)], 4.43 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_6$), 2.28 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_4\text{H}_6$) ppm.

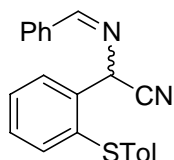
^{13}C RMN: δ 165.8 (CO), 163.0 (C=N), 138.6, 137.7, 135.4, 134.8, 132.1 (2C), 132.0, 131.1 (2C), 130.0, 129.9 (2C), 128.5, 128.2 (2C), 127.9, 127.1, 127.0, 57.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_6$), 21.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_4\text{H}_6$) ppm.

EM (ESI+) m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 361.1369; encontrado: 361.1370.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.3

2-(benzilidenamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfenil)fenil]acetonitrile (40)



Se obtiene como subproducto de la reacción de hidrólisis de bencilamino-2-(*p*-tolilsulfenil)fenilacetónitrilo **31a** + **31b** (40:60) en CH_2Cl_2 enfriada a 0°C y H_2SO_4 (50 μl). purifica por cromatografía

en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (4:1). Rendimiento: 25% (sólido blanco).

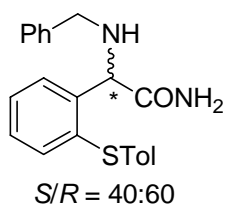
¹H RMN: δ 8.54 (d, *J* 1.6 Hz, 1H, CH=N), 7.77 (dd, *J* 1.4 y 7.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* 1.8 y 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.30 (m, 6H), 7.19 y 7.09 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 6.40 (d, *J* 1.6 Hz, 1H, CHCN), 2.30 (s, 3H, CH₃C₄H₆) ppm.

¹³C RMN: δ 163.7 (C=N), 137.4, 136.1, 134.8, 134.7, 133.9, 131.8, 131.5 (2C), 130.7 (2C), 130.2, 129.8, 128.9, 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 116.6 (CN), 59.3 (CHC₄H₆), 21.0 (CH₃C₄H₆) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 343 [M+H]⁺ (61), 238 (54), 211 (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₂H₁₉N₂S: 343.1263; encontrado: 343.1271.

2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfenil)fenil]acetamida (41).



Una disolución de 40 mg (0.11 mmol) de bencilaminonitrilo **31a** + **31b** (mezcla diastereoisomérica 40:60) en HCO₂H (2 ml) saturado previamente con HCl (g) y enfriado a 0 °C se agita durante 10 h. A continuación el disolvente se elimina a

presión reducida y el residuo obtenido se agita durante 30 min con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml). El residuo se extrae con una mezcla de CHCl₃-iPrOH 3:1 (3 × 5 ml) y los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (2:1). Rendimiento: 61% (sólido blanco).

P.f. 129-131 °C (AcOEt-hexano).

IR (KBr): 3318, 3179, 1659 cm⁻¹.

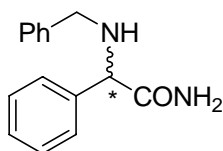
^1H RMN: δ 7.44 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 8H), 7.16 y 7.09 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 6.92 [s ancho, 1H, NH(H)], 5.83 [s ancho, 1H, NH(H)], 4.85 (s, 1H, CHCN), 3.72 y 3.66 (sistema AB, J 13.1 Hz, 2H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C RMN: δ 174.6 (CO), 139.8, 139.2, 137.2, 135.2, 133.5, 132.1, 130.7 (2C), 130.1 (2C), 128.8, 128.6, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.2, 63.6 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 52.3 (CH_2), 21.0 (CH_3) ppm.

EM (ESI+) m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (40), 318 (11), 211 (21).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$: 363.1525; encontrado: 363.1541.

(S) y (R)-2-(Bencilamino)-2-fenilacetamida (42)¹²⁰.



Sobre una disolución de 30 mg (0.083 mmol) de (S) y (R)-2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfenil)fenil]acetamida (41) en THF (1 ml), se adiciona una suspensión de níquel Raney en EtOH y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, el líquido sobrenadante lo retiramos y sobre el níquel Raney se adiciona EtOH (10 ml) y una disolución metanólica de NH_3 7N (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 30 min calentando a reflujo, se retira el líquido sobrenadante y esta operación se repite una vez más. Los diferentes extractos se filtran sobre Celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (3:1). Rendimiento: 89% (sólido blanco).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -16.6$ (c 0.5, CHCl_3), valor descrito en la bibliografía para una configuración S $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +71$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN: δ 7.43-7.27 (m, 9H), 6.96 (s ancho, 1H, NH_2), 5.70 (s ancho, 1H, NH_2), 4.24 (s, 1H, CHCN), 3.80 (s, 2H, CH_2) ppm.

HPLC: enantiómero *S*: $t_R = 21.73$ (39%) y enantiómero *R*: $t_R = 24.85$ (61%) en columna Daicel CHIRALPAK AS-H; e.e. = 22%.

2.4 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Revisiones bibliográficas de cianhidrinas: a) R. J. H. Gregory *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649; b) M. North *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147; c) J.-M. Brunel, I. P. Holmes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2752; d) M. North "Science of Synthesis (Houben-Weyl)", S.-i. Murahashi (Ed.); Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol 19, p. 235; e) "Synthesis and Applications of non-recemic cyanohydrins and α -aminonitriles"; M. North (Ed.); Tetrahedron 2004, vol. 60 (symposium-in-print nº 109).
- ² a) K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181; c) M. C. Pirrung, S. W. Shuey *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3890; d) S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T. Kajiura, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1294; d) M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. Van de Vusse *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9564.
- ³ M. I. Monterde, R. Brieva, V. Gotor *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 525.
- ⁴ a) W. R. Jackson, H. A. Jacobs, B. R. Matthews, G. S. Jayatilake, K. G. Watson *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1447; b) Y. Lu, C. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 893; c) R. F. C. Brown, A. C. Donohue, W. R. Jackson, T. D. McCarthy *Tetrahedron* **1994**, 50, 13739; d) I. Tellitu, D. Badía, E. Domínguez, F. J. García *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1567; e) X. Zhao, X. Wan *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27, 513; f) F. Effenberger, J. Eichhorn *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 469.
- ⁵ U. Stelzer, F. Effenberger *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 161.
- ⁶ F. Effenberger, A. Kremser, U. Stelzer *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 607.
- ⁷ F. Effenberger, U. Stelzer *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 283.
- ⁸ T. Sagai, H. Kakeya, H. Ohta *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4643.
- ⁹ F. Effenberger, J. Roos *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1085.

- ¹⁰ M. Seki, Y. Mori, M. Hatsuda, S.-I. Yamada *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527.
- ¹¹ D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10521.
- ¹² S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8647.
- ¹³ a) R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 205; b) R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2149; c) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, , M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908; d); e) K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki *Heterocycles* **2003**, 59, 369.
- ¹⁴ E. Araya, A. Rodríguez, J. Rubio, A. Spada, J. Juglar, A. Llebaria, C. Lagunas, A. G. Fernández, S. Spisani, J. J. Pérez *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1493.
- ¹⁵ N. W. Fadnavis, R. L. Babu, G. Sheelu, A. Deshpande *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1695.
- ¹⁶ a) R. Herranz, J. Castro-Pichel, S. Vinuesa, M. T. García-López *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2232; b) R. Herranz, J. Castro-Pichel, M. T. García-López *Synthesis* **1989**, 703.
- ¹⁷ M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. Van De Vusse *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9564.
- ¹⁸ J. M. Andrés, M. A. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 347.
- ¹⁹ G. W. M. Jan Marcus, J. B. Vandermeulen, A. van der Gen *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1617.
- ²⁰ M. Seki, Y. mori, M. Hatsuda, S.-I. Yamada *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527.

- ²¹ L. Bernardi, B. F. Bonini, E. Capitò, G. Desole, C. Femoni, M. Fochi, M. Comes-Franchini, M. Mincio, A. Ricci *Arkivoc* **2004**, (ii), 72.
- ²² L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, C. Femoni, M. Fochi, A. Ricci *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1133.
- ²³ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3195; b) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235.
- ²⁴ A. Escribano, J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *Tetrahedron* **1994**, 50, 7567.
- ²⁵ M. M. Cifuentes, J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, I. Fernández *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 859.
- ²⁶ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 533; b) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, A. C. Rubio Flamarique *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3503.
- ²⁷ J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, A. C. Rubio Flamarique *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1321.
- ²⁸ G. Seoane *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 283.
- ²⁹ E. Kiljunen, L. T. Kanerva *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1225.
- ³⁰ J. Albrecht, I. Jansen, M.-R. Kula *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1993**, 17, 191.
- ³¹ A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.
- ³² A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3837.
- ³³ Y. N. Belokon, A. J. Blacker, P. Carta, L. A. Clutterbuck, M. North *Tetrahedron* **2004**, 60, 10433.
- ³⁴ S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11592.

- ³⁵ N. H. Khan, S. Agrawal, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, V. J. Mayani, R. V. Jasra *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3175.
- ³⁶ S. S. Kim, D. H. Song *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777.
- ³⁷ A. Watanabe, K. Matsumoto, Y. Shimada, T. Katsuki *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6229.
- ³⁸ Z.-B. Amaresh, R. Rajaram, N. Decharin, Y.-C. Qin, L. Pu *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2223.
- ³⁹ N. Yamagiwa, Y. Abiko, M. Sugita, J. Tian, S. Matsunaga, M. Shibasaki *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 566.
- ⁴⁰ A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3849.
- ⁴¹ Y.-C. Qin, L. Lui, L. Pu *Org. Lett.* **2005**, 7, 2381.
- ⁴² M. Hatano, T. Ikeno, T. Miyamoto, K. Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10776.
- ⁴³ Y. Liu, X. Liu, J. Xin, X. Feng *Synlett* **2006**, 7, 1085.
- ⁴⁴ C.-W. Chang, C.-T. Yang, C.-H. Hwang, B.-J. Uang *Chem. Commun.* **2002**, 54.
- ⁴⁵ Y. Li, B. He, B. Qin, X. Feng, G. Zhang *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7910.
- ⁴⁶ A. Gama, L. Z. Flores-López, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, T. Cole *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1167.
- ⁴⁷ R. M. Moreno, M. Rosol, A. Moyano *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1089.
- ⁴⁸ B. M. Trost, S. Martínez-Sánchez *Synlett* **2005**, 4, 627.
- ⁴⁹ Y. B. Kim, M. K. Kim, S. H. Kang, Y. H. Kim *Synlett* **2005**, 13, 1995.
- ⁵⁰ K. He, Z. Zhou, L. Wang, K. Li, G. Zhao, Q. Zhou, C. Tang *Tetrahedron* **2004**, 60, 10505.
- ⁵¹ H. C. Aspinall, J. F. Bickley, N. Greeves, R. V. Kelly, P. M. Smith *Organometallics* **2005**, 24, 3458.
- ⁵² K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181.

- ⁵³ Y. Kitani, T. Kumamoto, T. Isobe, K. Fukuda, T. Ishikawa *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1653.
- ⁵⁴ Z. Zhai, J. Chen, H. Wang, Q. Zhang *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1873.
- ⁵⁵ R. M. Steele, C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, F. Andreoli, N. Vanthuyne, C. Roussel *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 999.
- ⁵⁶ S. Chandra Pan, B. List *Org. Lett.* **2007**, DOI: 10.1021/ol0702674.
- ⁵⁷ H. Danda, K. Chino, S. Wake *Chem. Lett.* **1991**, 20, 731.
- ⁵⁸ D. H. Ryu, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8106.
- ⁵⁹ Y. Wen, X. Huang, J. Huang, Y. Xiong, B. Qui, X. Feng *Synlett* **2005**, 16, 2445.
- ⁶⁰ S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru *Tetrahedron* **2001**, 57, 8469.
- ⁶¹ A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1515.
- ⁶² G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin *Synthesis* **1987**, 173.
- ⁶³ a) F. Yuste, B. Ortiz, J. L. García Ruano *Tetrahedron* **2002**, 58, 2631. b) W. S. Jenks, N. Matsunaga, M. Gordon *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1275.
- ⁶⁴ D. Landini, A. M. Maia, F. Rolla *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1976**, 12, 1288.
- ⁶⁵ C. Martin, P. Maillet, J. Maddaluno *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3797.
- ⁶⁶ L. A. Paquette, H. Schostarez, G. D. Annis *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 113, 6526.
- ⁶⁷ C.-Y. Lai, W.-L. Mak, E. Y. Y. Chan, Y.-K. Sau, Q.-F. Zhang, S. M. F. Lo, I. D. Willians, W.-H. Leung *Inor. Chem.* **2003**, 42, 5863.
- ⁶⁸ S. Y. Wu *Agricultural Biol.Chem.* **1989**, 53, 165.
- ⁶⁹ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4569; b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2507.
- ⁷⁰ Cálculos teóricos realizados por el Profesor Diego Jesús Cárdenas Morales en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid.

⁷¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. J. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, R. Komaromi, R. L. Gomperts, D. J. Martin, T. Fox, M. A. Keith, C. Y. Al-Laham, I. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andrés, C. González, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian* 98, Revision A.9, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

⁷² a) A. D. Becke *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

⁷³ R. F. Cunico, C. P. Kuan *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4634.

⁷⁴ R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, Q. Tang *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3880.

⁷⁵ Revisiones bibliográficas de α -aminonitrilos: a) D. Enders, J. P. Shilvock *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359; b) H. Gröger *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; c) M. North "Science of Synthesis (Houben-Weyl)", S.-i. Murahashi Ed., Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol 19, 285.

⁷⁶ Véase por ejemplo: a) L. Resnick, R. J. Galante *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 846; b) A. D. Dorsey, J. E. Barbarow, D. Trauner *Org. Lett.* **2003**, 5, 3237 ; c) P. Lienard, J. C. Quirion, H. P. Husson *Tetrahedron* **1993**, 49, 3995; d) S. Mann, S. Carrillon, O. Breyne, A. Marquet *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 439; e) R. K. Boeckmann, P. F. Jackson, J. P. Sabatucci *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2191.

⁷⁷ G. Store *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 439.

- ⁷⁸ S. Herrero, M. T. García-Lopez, E. Cenarruzabeitia, J. Del Río, R. Herranz *Tetrahedron* **2003**, 59, 4491.
- ⁷⁹ A. G. Myers, A. T. Plowright *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5114.
- ⁸⁰ E. J. Martinez, T. Owa, S. L. Schreiber, E. J. Corey *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 3496.
- ⁸¹ a) G. Stork *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 439; b) A. Da Silva Goes, C. Ferroud *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2235; c) E. Le Gall, J.-P. Hurvois, T. Renaud, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, S. Sinbandhit, L. Toupet *Liebigs Ann.* **1997**, 2089.
- ⁸² J. E. Baldwin, D. R. Spring, R. C. Whitehead *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5417.
- ⁸³ L. E. Overman, H. Wild *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 647; b) A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2934.
- ⁸⁴ M. S. Patel, M. Worsley *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1881.
- ⁸⁵ a) N. Moss, J.-M. Ferland, S. Goulet, I. Guse, E. Malefant, L. Plamondon, R. Plante, R. Déziel *Synthesis* **1997**, 32; b) M. C. Daga, M. Taddei, G. Varchi *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5191; c) K. P. P. Fondekar, F.-J. Volk, S. M. Khaliq-uz-Zaman, P. Bisel, A. W. Frahm *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2241; d) Q. Wang, J. Ouazzani, N. A. Sasaki, P. Potier *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 834.
- ⁸⁶ a) T. K. Chakraborty, G. V. Reddy, K. A. Hussain *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7597; b) T. Inaba, I. Kozono, M. Fujita, K. Ogura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2359; c) R. H. Dave, B. D. Hosangadi *Tetrahedron* **1999**, 55, 11295; d) K. Ding, D. Ma *Tetrahedron* **2001**, 57, 6361.
- ⁸⁷ S. Sakamuri, A. P. Kozikowski *Chem. Commun.* **2001**, 475.
- ⁸⁸ C. Vergne, J.-P. Bouillon, J. Chastanet, M. Bois-Choussy, J. Zhu *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3095.

- ⁸⁹ a) A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4045; b) J. Zhu, J.-P. Bouillon, G. P. Singh, J. Chastanet, R. Beugelmans *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7081.
- ⁹⁰ a) M. Marinozzi, B. Natalini, G. Constantino, P. Tijskens, C. Thomsen, R. Pellicciari *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2243; b) R. Pellicciari, G. Constantino, E. Giovagnoni, L. Mattoli, I. Brabet, J.-P. Pin *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1569; c) H. Pajouhesh, J. Chen, S. H. Pajouhesh *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4537.
- ⁹¹ R. Reddy, J. B. Jaquith, V. R. Neelagiri, S. Saleh-Hanna, T. Durst *Org. Lett.* **2002**, 4, 695.
- ⁹² T. K. Chakraborty, G. V. Reddy *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5462; b) J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6389 ; c) A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, T. V. S. K. Vittal, M. M. Reddy, P. L. Pathi *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3023.
- ⁹³ a) H. Kunz, W. Sager *Angew. Chem.* **1987**, 99, 595; b) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schanzenbach *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4397; c) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 649; d) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager *Synthesis* **1991**, 1039; d) S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz *Curr.Org. Chem.* **2004**, 8, 1739.
- ⁹⁴ J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, A. L. Navarro, F. Tato, A. M. Martín Castro *ARKIVOC* **2005**, VI, 33.
- ⁹⁵ a) F. A. Davis, R. E. Reddy, P. S. Portonovo *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9351; b) F. A. Davis, P. S. Portonovo, R. E. Reddy, Y. Chiu *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 440
- ⁹⁶ F. A. Davis, D. L. Fanelli *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1981.
- ⁹⁷ P. Portonovo, B. Liang, M. M. Joullié *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1451.
- ⁹⁸ D. B. Hansen, M.-L. Starr, N. Tolstoy, M. M. Joullié *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3623.

- ⁹⁹ A. Avenoz, J. H. Bustos, F. Corzana, J. M. Peregrina, D. Sucunza, M. M. Zurbano *Synthesis* **2005**, 575.
- ¹⁰⁰ F. A. Davis, K. R. Prasad. P. J. Carroll *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7802.
- ¹⁰¹ F. A. Davis, H. Zhang, S. H. Lee *Org. Lett.* **2001**, 3, 759.
- ¹⁰² S. Boissard, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Zhu *Org. Lett.* **2000**, 2, 2459.
- ¹⁰³ F. A. Davis, V. Srirajan *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3248.
- ¹⁰⁴ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315.
- ¹⁰⁵ M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1650.
- ¹⁰⁶ a) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3186; b) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 762.
- ¹⁰⁷ a) N. S. Josephsohn, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11594; b) H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9032.
- ¹⁰⁸ J. M. Keith, E. N. Jacobsen *Org. Lett.* **2004**, 6, 153.
- ¹⁰⁹ M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910.
- ¹¹⁰ E. J. Corey, M. J. Grogan *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.
- ¹¹¹ P. Vachal, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012.
- ¹¹² J. Huang, E. J. Corey *Org. Lett.* **2004**, 6, 5027.
- ¹¹³ Véase por ejemplo: a) K. Moonen, C. V. Stevens *Synthesis* **2005**, 20, 3603; b) W. Van Brabant, G. Verniest, D. De Smaele, G. Duvey, N. De Kimpe *Tetrahedron* **2006**, 62, 6882; c) R. Grigg, M. A. B. Sarker *Tetrahedron* **2006**, 62, 10332.
- ¹¹⁴ W. B. Jennings, C. J. Lovely *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725.
- ¹¹⁵ G. D. Artman, A. Bartolozzi, R. W. Franck, S. M. Weinreb *Synlett* **2001**, 232.

¹¹⁶ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **32b** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográfico de Cambridge con el número de referencia 638581.

¹¹⁷ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **36a** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográfico de Cambridge con el número de referencia 638582.

¹¹⁸ M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1650.

¹¹⁹ R. A. Turner, J. G. Pierce, V. DuVigneaud *J. Biol. Chem.* **1951**, 193, 359.

¹²⁰ N. A. Hassan, E. Bayer, J. C. Jochims *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 22, 3747.

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS ASÍMETRICA DE CIANHIDRINAS Y α -AMINONITRILOS TERCIARIOS

3.1 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANHIDRINAS TERCIARIAS

3.1.1 Antecedentes.

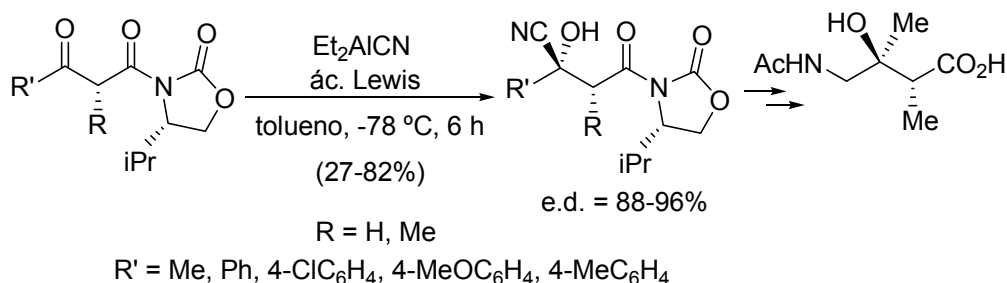
Como ha quedado expuesto en el capítulo de la presente Memoria, las cianhidrinas gozan de una gran importancia en Química Orgánica¹ debido tanto a su presencia en compuestos con actividad biológica, como a su enorme versatilidad química inherente a su estructura, lo que las convierte en excelentes sustratos para la síntesis de una gran variedad de compuestos polifuncionales. Este hecho, ha determinado que numerosos grupos de investigación hayan dedicado grandes esfuerzos a la optimización de procesos que nos permitan acceder a estos compuestos mediante el empleo de catálisis enzimática, metálica, organocatálisis o auxiliares quirales.

Aunque la reacción de hidrocianación ha sido ampliamente estudiada en aldehídos, a partir de los cuales, en algunos casos se han obtenido muy buenos resultados en cuanto a rendimientos y estereoselectividades, el número de trabajos que abordan con éxito la hidrocianación de cetonas es considerablemente menor. De hecho, la obtención de moléculas portadoras de átomos de carbono estereogénicos que no contengan ningún átomo de hidrógeno como sustituyente, siempre ha sido un gran reto dentro del campo de la Química Orgánica.

¹ Revisiones bibliográficas de cianhidrinas: a) R. J. H. Gregory *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649; b) M. North *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147; c) J.-M. Brunel, I. P. Holmes *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2752; d) M. North “*Science of Synthesis (Houben-Weyl)*”, S.-i. Murahashi Ed., Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol. 19, p. 235; e) “*Synthesis and Applications of non-recemic cyanohydrins and α -aminonitriles*”; M. North (Ed.); Tetrahedron 2004, vol. 60 (symposium-in-print nº 109).

La menor reactividad de los compuestos cetónicos, así como su mayor impedimento estérico en comparación con los aldehídos referibles han permitido justificar el escaso éxito obtenido en sus procesos de hidrocianación, aunque en los últimos años se han descrito algunos procedimientos que han proporcionado buenos resultados a partir de cetonas².

En este sentido, se encuentra descrito en la bibliografía la utilización de auxiliares quirales en la reacción de hidrocianación diastereoselectiva de cetonas. Como ya se ha descrito con detalle en el capítulo anterior de la presente Memoria, el grupo sulfinilo ha desempeñado un excelente papel como inductor quiral en dichos procesos en nuestro grupo de investigación³. También se han descrito buenas diastereoselectividades en la adición de Et₂AlCN en presencia de ácidos de Lewis a compuestos 1,3-dicarbonílicos derivados de (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona, que actúa como auxiliar quiral. Esta metodología ha permitido abordar la preparación de γ -amino- β -hidroxiácidos enantioméricamente puros (Esquema 3.1)⁴.



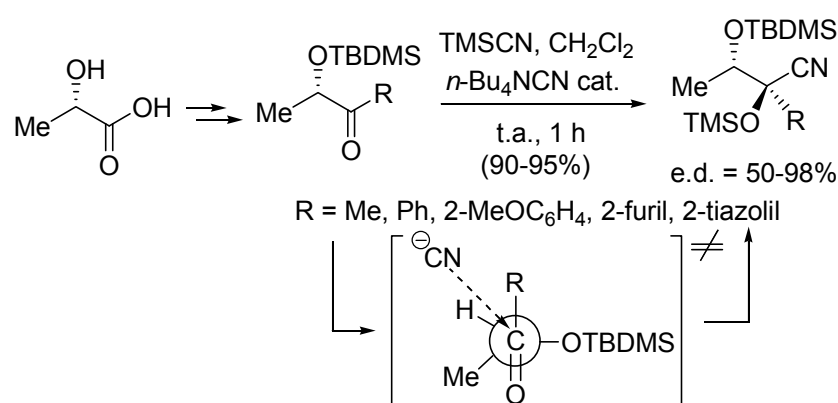
Esquema 3.1

² He, B.; Chen, F.-X.; Li, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 22, 4657. Avi, M.; Fechter, M. H.; Gruber, K.; Belaj, F.; Poechlauer, P.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10411.

³ J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235; A. Escribano, J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *Tetrahedron* **1994**, 50, 7567.

⁴ V. Flores-Morales, M. Fernández-Zertuche, M. Ordóñez *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2693.

Igualmente la presencia de centros quirales inherentes a la propia estructura del sustrato –fragmentos conocidos como inductores quirales- se ha descrito capaz de controlar el curso estereoquímico de reacciones de hidrocianación de cetonas proporcionando procesos con elevados grados de inducción asimétrica. Tal es el caso de la cianosililación diastereoselectiva de α -hidroxicetonas derivadas del ácido láctico con TMSCN (*Esquema 3.2*)⁵, reacciones que transcurren con rendimientos y estereoselectividades dependientes del sustituyente R unido al grupo carbonilo. La evolución de la reacción a través de la conformación reactiva no quelada pronosticada por el modelo de Felkin-Ahn explica la estereoquímica relativa *sin* de los diastereoisómeros mayoritarios formados.



Esquema 3.2

En cuanto a los métodos enantioselectivos descritos para la hidrocianación asimétrica de cetonas, destaca el empleo de la catálisis enzimática. De hecho, el único método práctico de hidrocianación de cetonas es

⁵ I. Amurrio, R. Córdoba, A. G. Csáky, J. Plumet *Tetrahedron* **2004**, 60, 10521.

el descrito por F. Effenberger⁶ y M.-R. Kula⁷, y consiste en la adición de cianuro de hidrógeno a cetonas catalizada por (*R*)-oxinitrilasas. Sin embargo, la variedad de sustratos empleados es muy limitada, pudiéndose acceder únicamente a cianhidrinas derivadas de metilcetonas no aromáticas con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos. Además, este método solo permite abordar la preparación de los enantiómeros *R*. En los últimos años se ha seguido describiendo el empleo de nuevas oxinitrilasas, como por ejemplo la aislada de la semilla del albaricoque japonés (*Prunus mume*)⁸, capaces de catalizar la hidrocianación de metilcetonas alifáticas, si bien los rendimientos químicos y los excesos enantioméricos obtenidos no consiguen, en general, superar los obtenidos con las oxinitrilasa inicialmente descritas.

Otros procedimientos de hidrocianación enantioselectiva de cetonas son las reacciones llevadas a cabo en presencia de catalizadores metálicos portadores de ligandos quirales.

M. C. K. Choi ha descrito la adición asimétrica de TMSCN a cetonas en condiciones de presión elevada; son procesos catalizados por un complejo de titanio con un triol quiral⁹. Belekou y North han desarrollado la cianosililación enantioselectiva de cetonas aromáticas empleando como catalizador un complejo dinuclear de titanio con simetría C_2 ¹⁰. Sin embargo, tanto los rendimientos

⁶ a) F. Efferberger, B. Hörsch, F. Weingart, T. Ziegler, S. Kühner *Tetrahedron Lett.* **1991**, 33, 1609; b) F. Effenberger *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1609.

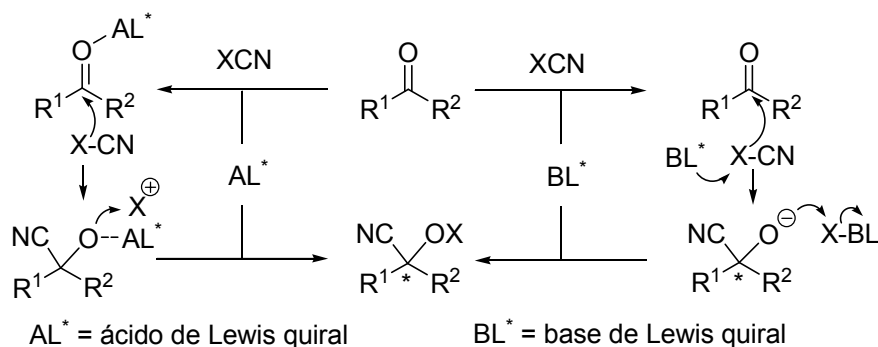
⁷ J. Albrecht, I. Jansen, M.-R. Kula *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1993**, 17, 191.

⁸ S. Nanda, Y. Kato, Y. Asano *Tetrahedron* **2005**, 61, 10908.

⁹ M. C. K. Choi, S. S. Chan, K. Matsumoto *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6669.

¹⁰ a) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, V. I. Tararov *Tetrahedron Lett.* **1999**, 38, 6669; b) Y. N. Belokon', S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968; c) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, B. V. Lokshin, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, A. S. Peregudov, G. I. Timofeeva *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2655; d) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov *Tetrahedron* **2001**, 57, 771.

químicos como las enantioselectividades obtenidas han sido tan sólo moderados. En principio la reacción de hidrocianación asimétrica de compuestos carbonílicos puede estar catalizada tanto por ácidos como por bases de Lewis quirales (*Esquema 3.3*).

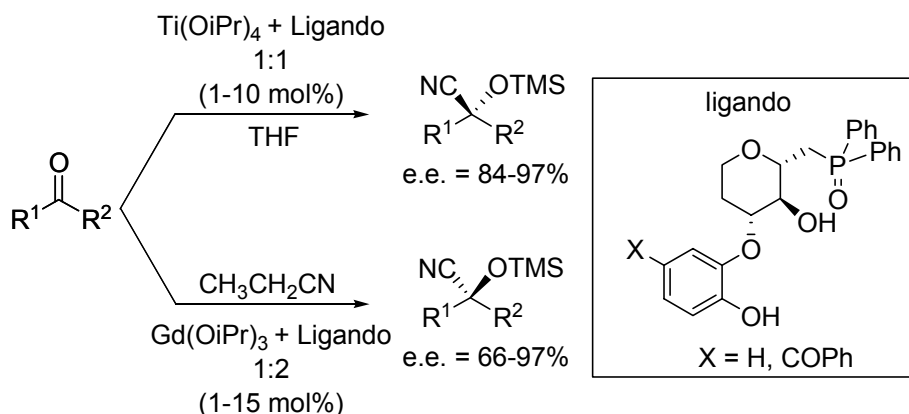


Esquema 3.3

A partir de este hecho, y en un intento por imitar los procesos enzimáticos naturales, se han diseñado numerosos catalizadores quirales bifuncionales, portadores de un centro ácido y de un grupo funcional básico, capaces de unirse simultáneamente con un centro básico del sustrato y un reactivo ácido, produciendo una doble activación. En este sentido M. Shibasaki ha desarrollado un método catalítico enantioselectivo de cianosililación de cetonas empleando un catalizador derivado del ligando quiral representado en el *Esquema 3.4*¹¹. Se trata de un proceso enantiodivergente capaz de proporcionar cianhidrinas de configuración *R* (e.e. = 84-97%) en presencia de $Ti(OiPr)_4$ y cianhidrinas *S* (e.e. =

¹¹ a) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412; b) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 691; c) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908; d) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634.

66-97%) en presencia de $\text{Gd}(\text{OiPr})_3$, a través de respectivos estados de transición en los que se propone una doble activación¹².



Esquema 3.4

Esta estrategia se ha aplicado con éxito a la síntesis del antibiótico natural *fostriccin* (CI-920) (Figura 3.1, **I**)¹³, del antagonista del receptor *oxibutinin* (*Ditropan*) (Figura 3.1, **II**)¹⁴ y del precursor de antagonistas del receptor de neuroquininas (Figura 3.1, **III**)¹⁵.

¹² M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi *Chem. Commun.* **2002**, 1989.

¹³ K. Maki, R. Motoki, K. Fujii, M. Kanai, T. Kobayashi, S. Tamura, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111.

¹⁴ S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497.

¹⁵ M. Takamura, K. Yabu, T. Nishi, H. Yanagisawa, M. Kanai, M. Shibasaki *Synlett* **2003**, 353.

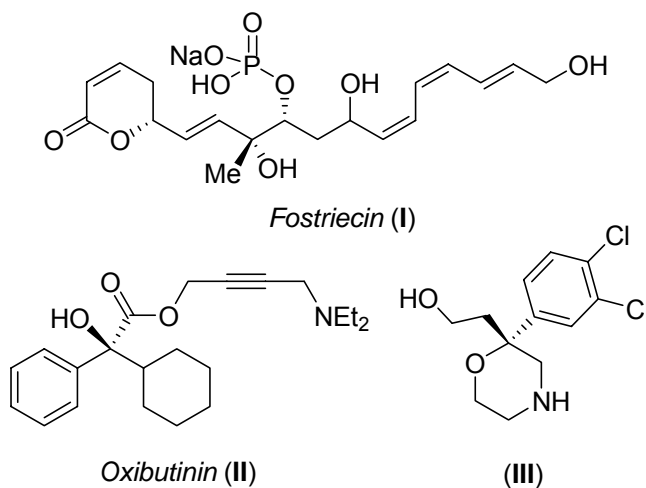


Figura 3.1

Rendimientos químicos y excesos enantioméricos igualmente elevados han sido descritos por A. H. Hoveyda y M. L. Snapper¹⁶ en la adición de TMSCN a cetonas aromáticas y alifáticas en presencia de un catalizador de aluminio unido a un ligando quiral con estructura dipeptídica (Figura 3.2) capaz también de proporcionar una doble activación tanto del enlace carbonílico como del reactivo.

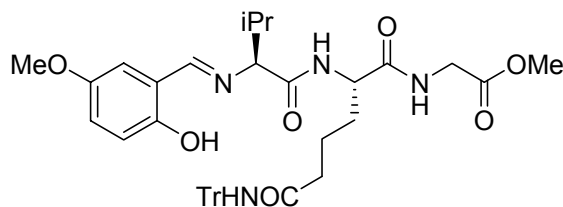


Figura 3.2

¹⁶ H. Deng, M. P. Isler, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1009.

La estrategia de doble activación mediante catalizadores metálicos quirales bifuncionales ha sido estudiada ampliamente por X. Feng¹⁷, habiéndose aplicado a la cianosililación de cetonas aromáticas, alifáticas y α,β -insaturadas con rendimientos y enantioselectividades elevadas. Catalizadores de titanio unido a diferentes ligando quirales (Figura 3.3) en presencia de *N*-óxido de aminas terciarias han sido los que mejores resultados han proporcionado.

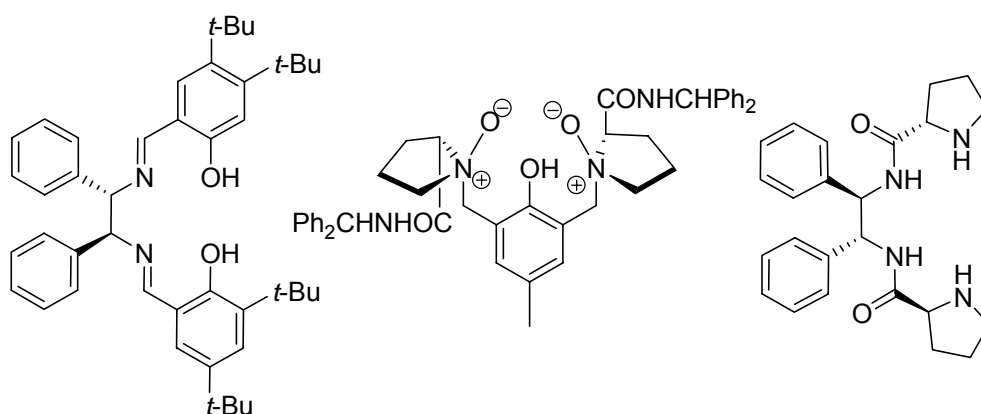


Figura 3.3

La activación simultánea de la cetona por el titanio como ácido de Lewis, y del TMSCN por el *N*-óxido como base de Lewis se ha propuesto para explicar el curso estereoquímico de la reacción (Esquema 3.4).

¹⁷ a) B. He, F.-X. Chen, Y. Li, X. Feng, G. Zhang *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4657; b) F.-X. Chen, B. Qin, X. Feng, G. Zhang, Y. Jiag *Tetrahedron* **2004**, 60, 10449; c) Q. Li, X. Liu, J. Wang, K. Shen, X. Feng *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4011; d) Y. Xiong, X. Huang, S. Gou, J. Huang, Y. Wen, X. Feng *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 538.

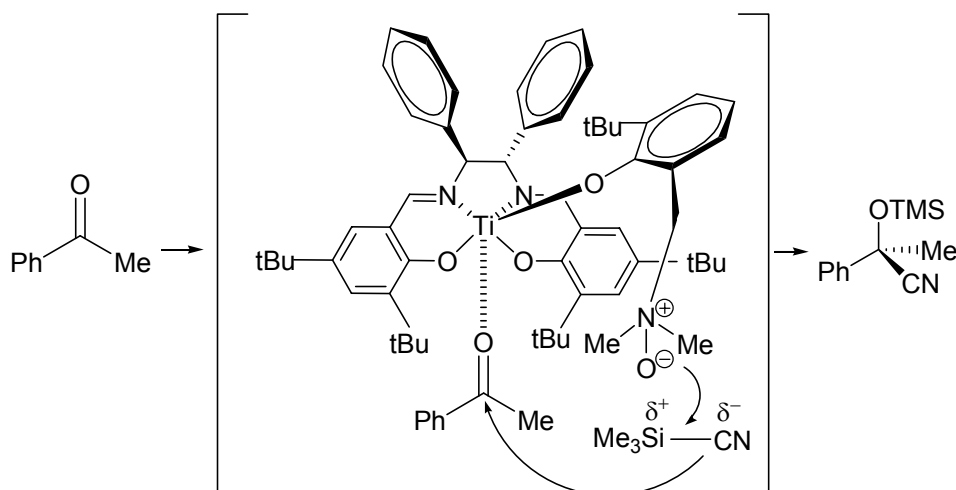


Figura 3.4

La estrategia consistente en el empleo de catalizadores quirales no metálicos u organocatálisis no ha proporcionado hasta el momento un método general que permita abordar la adición enantioselectiva de cianuro a cetonas con buenos rendimientos. Existen, sin embargo, algunos ejemplos que merecen ser destacados. A partir de estudios realizados por D. Poirier¹⁸ se conocía la posibilidad de llevar a cabo la cianación de cetonas con cianoformiato de metilo en presencia de una amina como catalizador básico. Estos resultados impulsaron el desarrollo del empleo de aminas quirales derivadas de cincona como catalizadores orgánicos no metálicos de la cianación enantioselectiva de cetonas cíclicas (e.e. = 91-97%), metilcetonas alifáticas saturadas (e.e. = 40-87%) y α,α -dialcoxice-tonas (e.e. = 90-98%), si bien el método no resulto aplicable a cetonas

¹⁸ a) D. Poirier, D. Berthianme, R. P. Boivin *Synlett* **1999**, 1423; b) D. Berthianme, D. Poirier *Tetrahedron* **2000**, 56, 5995.

insaturadas¹⁹. Los mejores resultados se obtuvieron con el bisariléter derivado de quinidina [(DHQD)₂AQN] representado en la figura *Figura 3.5*.

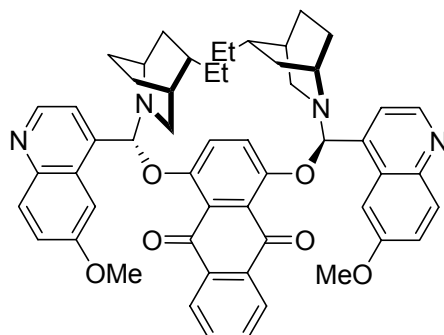


Figura 3.5

Por su sencillez estructural destaca el empleo de la sal sódica de L-fenilglina (*Figura 3.6, I*)^{20a} o de *N,N'*-dioxidos de bisprolina (*Figura 3.6, II*)^{20b} como catalizadores quirales no metálicos de la cianosililación enantioselectiva de cetonas.

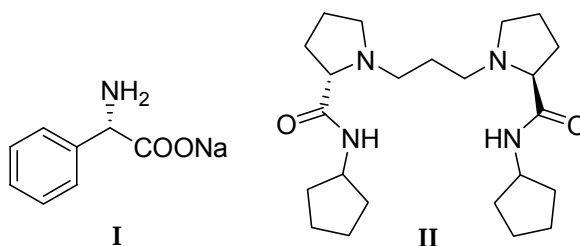


Figura 3.6

¹⁹ a) S.-K. Tian, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195; b) S.-K. Tian, R. Hong, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900; c) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.

²⁰ a) X. Liu, B. Qin, X. Zhou, B. He, X. Feng *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224; b) B. Qin, X. Liu, J. Shi, K. Zheng, H. Zhao, X. Feng *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2374.

También se ha descrito el empleo de tioureas quirales (*Figura 3.7*) como catalizadores de la cianosililación enantioselectiva, si bien el método sólo resulta eficaz a partir de sustratos portadores de carbonos sp^2 en al menos una posición α a la función carbonílica²¹.

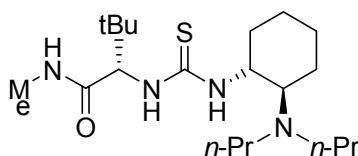


Figura 3.7

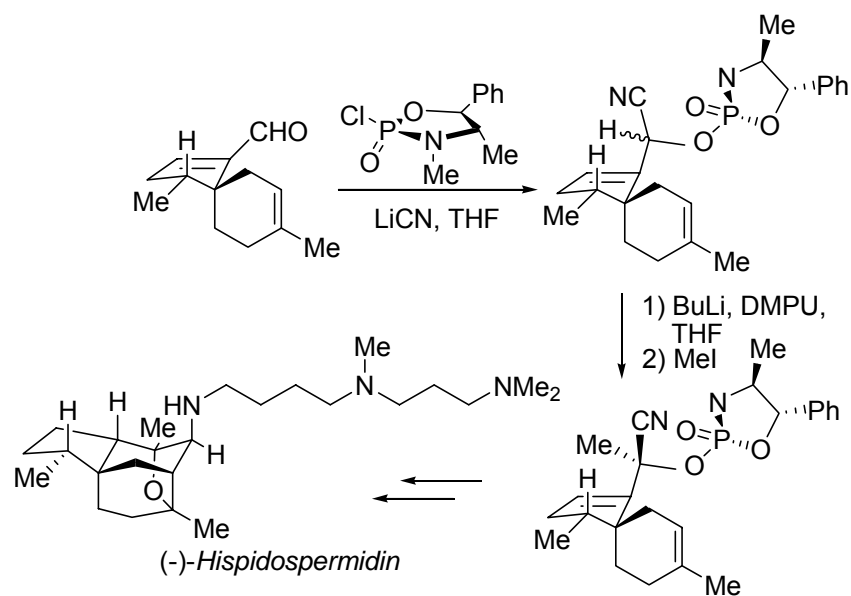
Tradicionalmente un método alternativo desarrollado para la obtención de cianhidrinas terciarias, derivadas formalmente de cetonas, consiste en el tratamiento básico de cianhidrinas secundarias *O*-protegidas derivadas de aldehídos. La reacción del anión resultante con un haluro de alquilo proporciona la cianhidrina protegida derivada de cetona, a partir de la cual se puede también liberar la correspondiente cetona, caso de ser así requerido. De forma similar, la reacción con un aldehído o una cetona puede dar lugar a la formación de α -hidroxicetonas, tras hidrólisis de las cianhidrinas terciarias intermedias (*Esquema 3.5*)²².

²¹ a) P. Vachal, E. N. Jacobsen *Org. Lett.* **2000**, 2, 1279; b) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8964.

²² a) J. D. Albright *Tetrahedron* **1983**, 39, 3207; b) A. Hassner, K. M. Lokanatha Rai en “*Comprehensive Organic Synthesis*”; B. M. Trost, I. Fleming (Ed.); Oxford: Pergamon Press, 1991, vol. 1, p. 541.

Esquema 3.6

Esta metodología de alquilación diastereoselectiva de aniones derivados de cianhidrinas secundarias se ha aplicado con éxito a la preparación de productos naturales como el inhibidor de la fosfolipasa C (-)-hispidospermidin (Esquema 3.7)²⁴.

**Esquema 3.7**

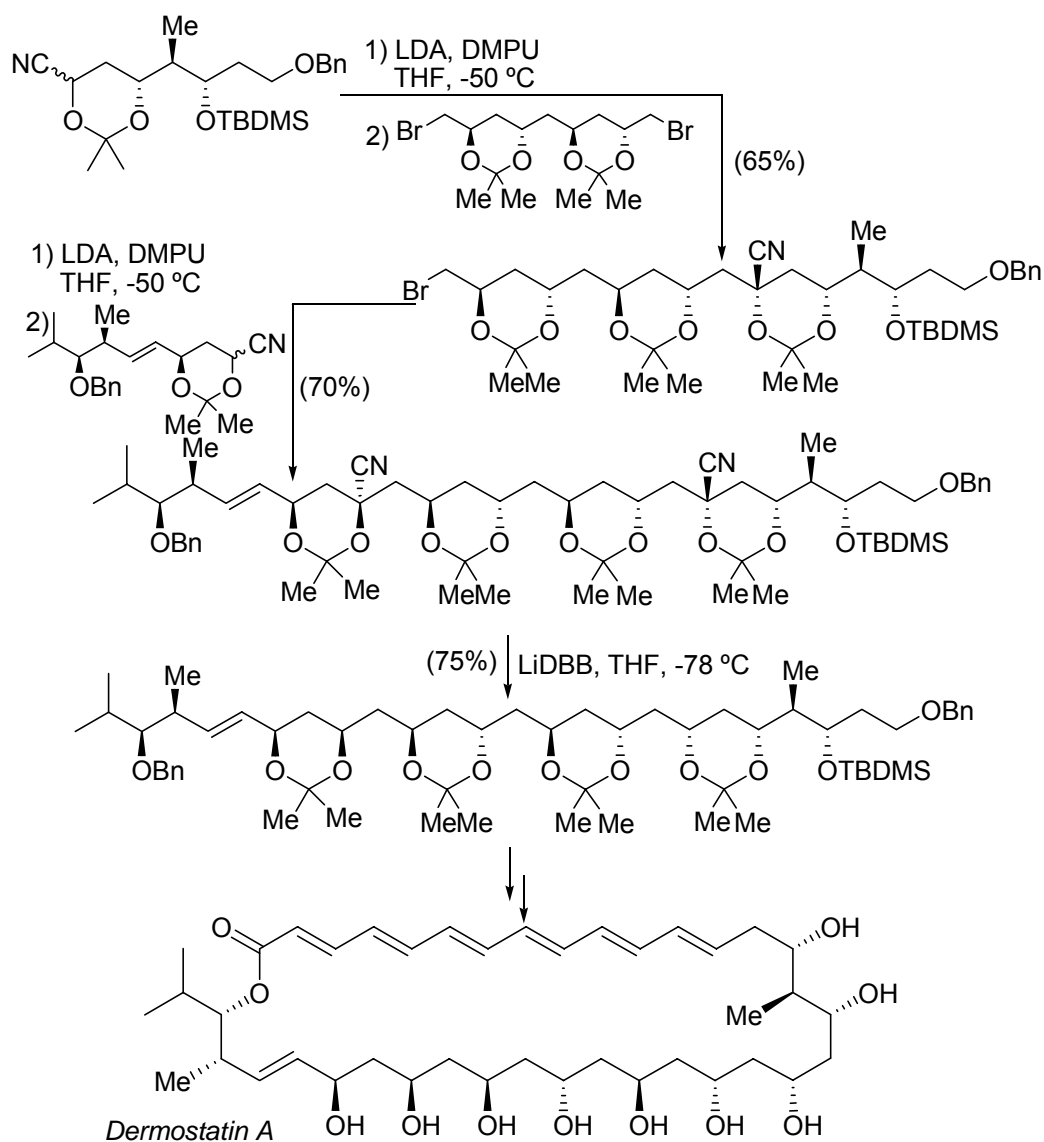
También la presencia de centros quirales inherentes a la estructura del sustrato –denominado inductores quirales a lo largo de la presente Memoria– ha permitido llevar a cabo procesos de cuaternización diastereoselectiva de cianhidrinas derivadas de aldehído en el contexto de la síntesis total de una amplia variedad de productos naturales. Una vez formados de manera estereoselectiva el nuevo enlace C-C generándose un carbono estereogénico

tetrasustituido, son varias las alternativas sintéticas desarrolladas para transformar las cianhidrinas terciaras preservándose la nueva quiralidad inducida.

Así, en la síntesis total del macrólido natural con actividad antifúngica *dermostatin A*, la estrategia diastereoselectiva de cianhidrinas derivadas de aldehídos, seguida de hidrogenolisis del enlace C-CN mediante descianación reductora, se ha empleado en dos ocasiones a lo largo de la secuencia sintética (Esquema 3.8)²⁵.

²⁴ J. Tamiya, E. J. Sorensen *Tetrahedron* **2003**, 59, 6921.

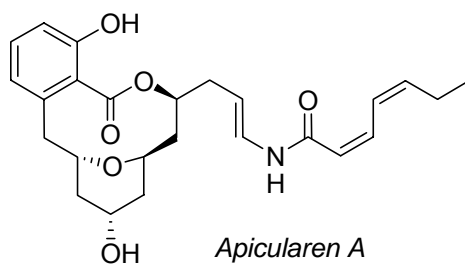
²⁵ a) C. J. Sinz, S. D. Rychnovsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3224; b) C. J. Sinz, S. D. Rychnovsky *Tetrahedron* **2002**, 58, 6561.



Esquema 3.8

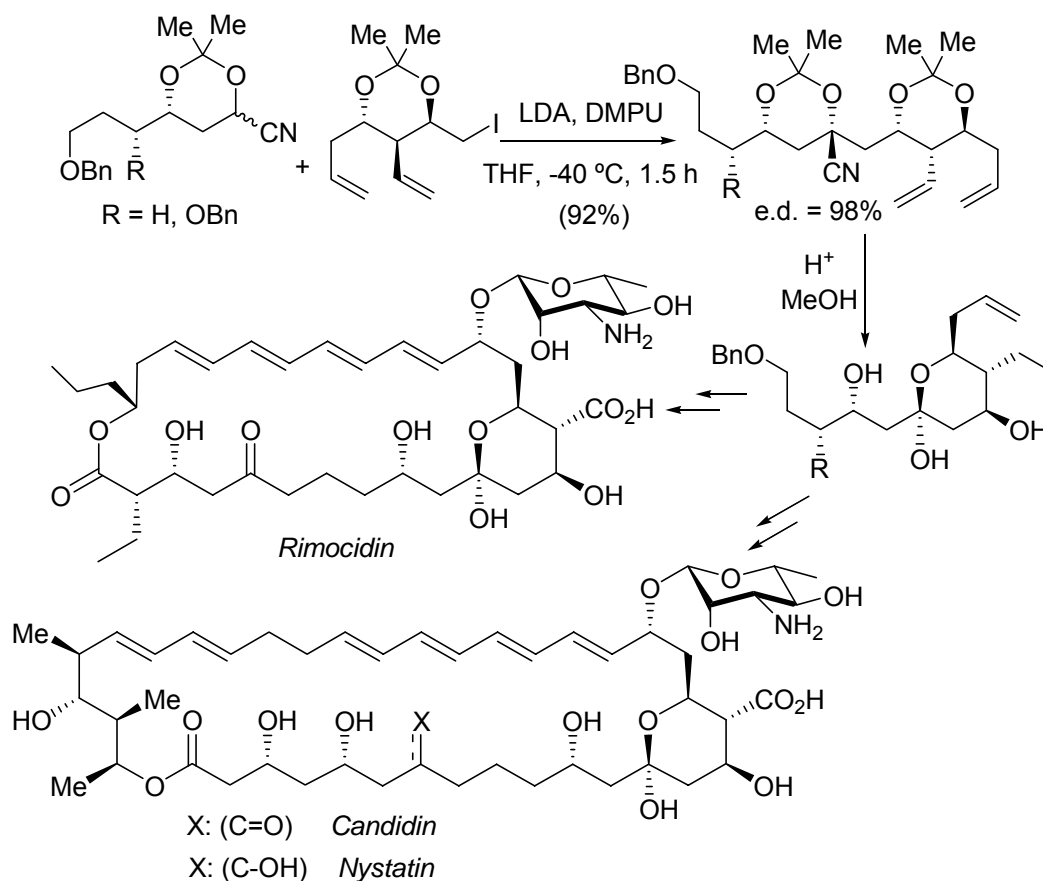
Una estrategia similar (cuaternización diastereoselectiva seguida de hidrogenolisis del enlace C-CN) se ha aplicado en una síntesis formal descrita del agente anticancerígeno (-)-apicularen A (Figura 3.8)²⁶.

²⁶ B. R. Graetz, S. D. Rychnovsky *Org. Lett.* **2003**, 5, 3357.

**Figura 3.8**

También se ha empleado la sustitución nucleofílica de una función hidroxílica contenida en la molécula sobre una cianhidrina terciaria previamente obtenidas por esta metodología (*Esquema 3.9*)²⁷. Reacciones que han dado lugar a la síntesis total de los macrólidos poliénicos *rimocidin*, *candinin* y *nystatin*.

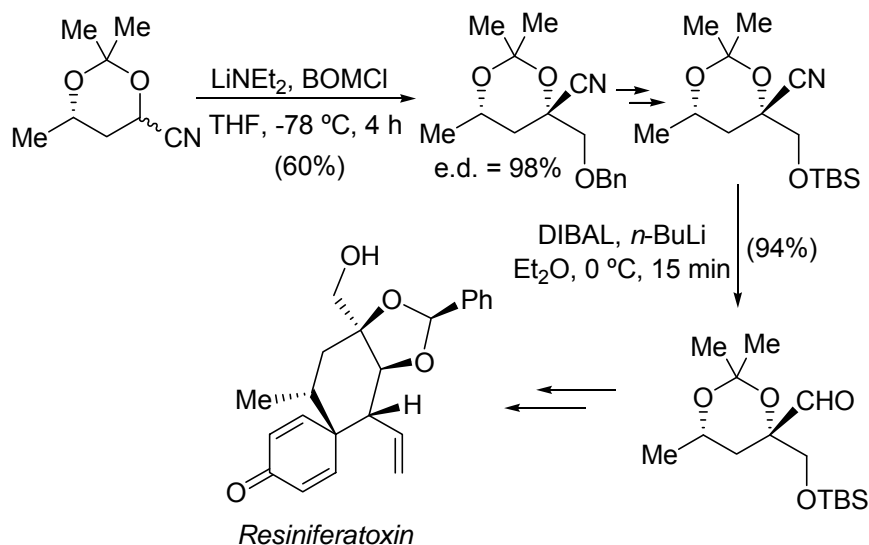
²⁷ a) G. K. Packard, Y. Hu, A. Vescovi, S. D. Rychnovsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2822;
b) I. Kadota, Y. Hu, G. K. Packard, S. Rychnovsky *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 33.



Esquema 3.9

En la síntesis total del diterpeno natural *resiniferatoxin* se ha utilizado también la estrategia de cuaternización estereoselectiva descrita. La versatilidad química del agrupamiento funcional presente en las cianhidrinas se ha aprovechado para introducir en la estructura de la molécula la funcionalización adecuada, en este caso un grupo formilo (*Esquema 3.10*)²⁸.

²⁸ T. Ritter, P. Zarotti, E. M. Carreira *Org. Lett.* **2004**, 6, 4371.



Esquema 3.10

Teniendo en cuenta los antecedentes presentados, procederemos a continuación a exponer los resultados obtenidos al emplear esta estrategia sintética a partir de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]sililoxiacetonitrilos previamente sintetizados, mención especial se hará del efecto del grupo sulfinilo sobre los aniones bencílicos en la estereoselectividad de las reacciones.

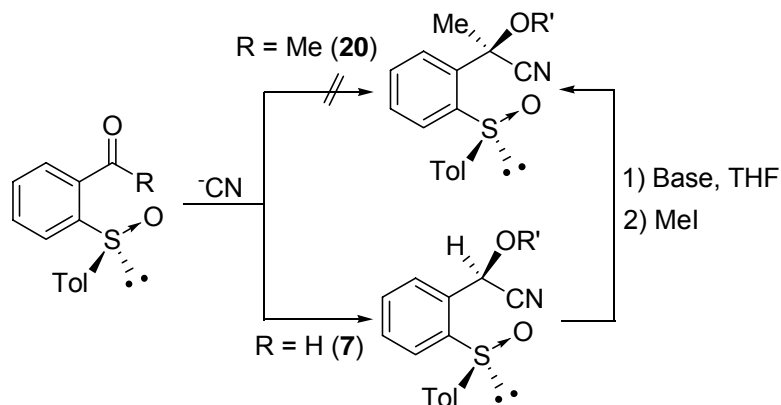
3.1.2 Síntesis de cianhidrinas terciarias a partir de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil](sililoxi)acetonitrilos.

A pesar del interés sintético que supone la preparación estereoselectiva de cianhidrinas derivadas de cetonas, como ya ha quedado expuesto en el capítulo 2 de la presente Memoria (apartado 2.1) la hidrocianación de (*S*)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona (**20**) únicamente proporcionó mezclas complejas de productos en las que no se pudo identificar las cianhidrinas buscadas, lo cual

determino que nos planteásemos una estrategia sintética diferente para abordar la preparación de estos compuestos.

La escasa eficacia mostrada por el grupo sulfinilo para controlar la estereoselectividad de la adición de cianuro al grupo carbonilo cetónico, situado sobre la posición bencílica del compuesto **20**, contrasta con el excelente estereocontrol observado en las reacciones con electrófilos de carbaniones bencílicos sustituidos por un grupo 2-*p*-tolilosulfinilo (véase capítulo 1, apartado 1.1.5)²⁹. A partir de estos resultados cabía, por consiguiente, pensar que el grupo sulfinilo se comporta como un auxiliar quiral mucho más eficaz cuando se encuentra alejado tres enlaces (inducción asimétrica 1,4) de un centro nucleofílico que de una posición electrofílica. Por consiguiente, los carbaniones bencílicos formados a partir de las cianhidrinas derivadas de 2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (**7**) también podrían resultar estabilizadas por el grupo sulfinilo en posición orto y reaccionar estereoselectivamente con los electrófilos adecuados para dar lugar a las correspondientes cianhidrinas terciarias derivadas de cetonas o incluso a compuestos de estructura más elaborada. (*Esquema 3.11*).

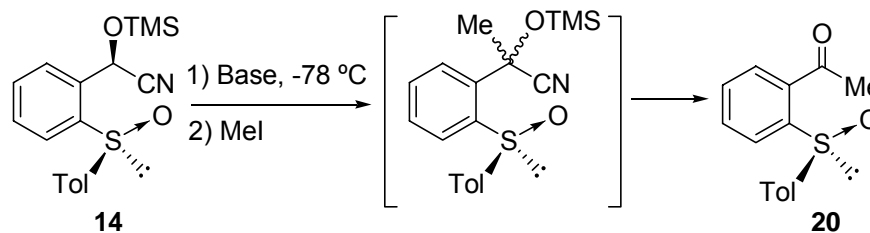
²⁹ a) J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, J. M. Aguirre, M. T. Aranda, J. Fischer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736; b) J. L. García Ruano, J. Alemán, J. F. Soriano *Org. Lett.* **2003**, 5, 677; c) J. L. García Ruano, J. Alemán *Org. Lett.* **2003**, 5, 4513; d) J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. M. Aguirre *Tetrahedron*. **2004**, 60, 5383.



Esquema 3.11

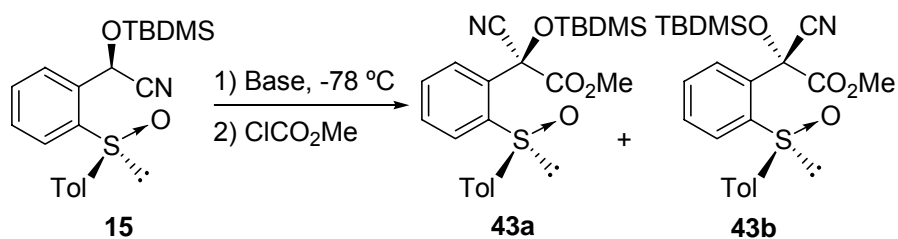
Como sustratos de la reacción se eligieron cianhidrinas *O*-protegidas con el fin de evitar el proceso de retrohidrocianación que el medio básico empleado provocaría inevitablemente en las cianhidrinas libres. Los primeros ensayos se realizaron a partir de la cianhidrina protegida en la función hidroxílica como *O*-TMS **14** utilizando como reactivo electrofílico MeI. Sin embargo, en todas las condiciones experimentales ensayadas (diferentes bases, temperaturas, tiempos de reacción, modos de adición y de hidrólisis de la reacción) únicamente se obtuvo la cetona **20** resultante de la metilación en la posición deseada, seguida de la desprotección del oxígeno y de reversión de la cianhidrina por pérdida del grupo ciano (*Esquema 3.12*). Esto nos indica que, aunque la reacción de metilación tiene lugar, el producto obtenido es lo suficientemente inestable como para producir la hidrólisis del grupo protector y la consiguiente reversión al compuesto carbonílico en cualquiera de las condiciones ensayadas³⁰.

³⁰ Un resultado referible se obtuvo al emplear cloroformiato de metilo como reactivo electrofílico.



Esquema 3.12

Por tanto, empleamos como sustrato la cianhidrina más estable **15**, el protegida en su función hidroxílica con un grupo *terc*-butildimetilsililo (TBDMS). Así, la cianhidrina **15** se trató con diferentes y como electrófilo se usó cloroformiato de metilo (Tabla 3.1). En estas condiciones se obtuvieron las cianhidrinas buscadas **43a** y **43b** con buen rendimiento con diastereoselectividades dependientes de la base y el disolvente empleados.

Tabla 3.1 Reacción de la cianhidrina O-TBDMS protegida **15** con ClCO₂Me

| Entrada | Base | Disolvente | Tiempo (min) | r.d. ^a (43a + 43b) |
|---------|----------------|-------------------|--------------|-------------------------------|
| 1 | <i>n</i> -BuLi | Tolueno | 40 | 47 : 53 |
| 2 | <i>n</i> -BuLi | Et ₂ O | 60 | 60 : 40 |
| 3 | <i>n</i> -BuLi | THF | 60 | 73 : 27 |
| 4 | LiHMDS | THF | 60 | 80 : 20 |
| 5 | NaHMDS | THF | 20 | 83 : 17 |

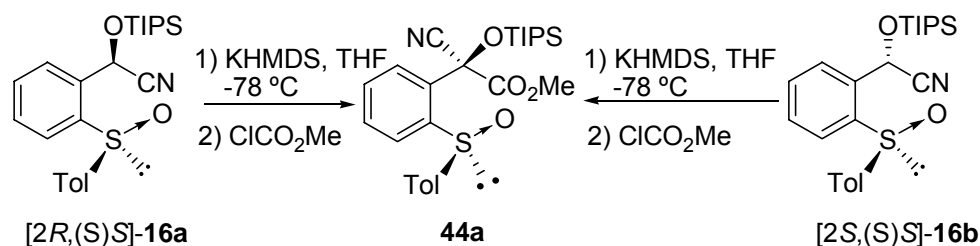
| | | | | |
|---|-------|-----|--------|----------------------|
| 6 | KHMDS | THF | 20 min | 89 ^b : 11 |
|---|-------|-----|--------|----------------------|

- a) Proporción diastereoisomérica estimada por integración de señales bien separadas de los espectros de ¹H RMN.
b) Rendimiento del producto aislado 82% (diastereoisómero mayoritario **43a**).

De todos los disolventes ensayados, el THF proporcionó mejores diastereoselectividades que otros disolventes menos coordinantes como tolueno y CH₂Cl₂ (*Tabla 3.1*, entrada 1 y 2). Respecto a las bases utilizadas, la mejor diastereoselectividad se obtuvo cuando se empleó KHMDS, proporcionando una relación diastereoisomérica 89:11 (*Tabla 3.1*, entrada 6), con buen rendimiento a tiempos de reacción cortos. La fácil separación cromatográfica de las cianhidrinas **43a** y **43b**, permito obtener el diastereoisómero mayoritario **43a** con un rendimiento del 82%.

Con el fin de comprobar si el volumen estérico de los sustituyentes sobre el carbono bencílico podían ejercer alguna influencia en el curso estereoquímico de la reacción, decidimos estudiar el comportamiento de las cianhidrinas O-TPIS protegidas **16a** + **16b**, portadoras de un grupo protector voluminoso. Como ya se ha indicado en el capítulo 2 (apartado 2.1.5), la hidrocianación del aldehído **7** con cianuro de triisopropilsililo (TPISCN)³¹ condujo a una mezcla 70:30 de cianhidrinas O-TPIS protegidas **16a** + **16b**, epímeras en el carbono bencílico. Ambas cianhidrinas pudieron ser aisladas por cromatografía en columna, por lo que cada una de ellas se trato independientemente en medio básico (KHMDS en THF como disolvente de reacción) seguido de cloroformiato de metilo como reactivo electrofílico. En estas condiciones ambos sustratos **16a** y **16b**, proporcionaron idénticos resultados, formándose una única cianhidrina **44a**, en reacciones completamente diastereoconvergentes (Esquema 3.13).

³¹ R. F. Cunico, C. P. Kuan *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4634.



Esquema 3.13

Por consiguiente, en posteriores experiencias de la síntesis de cianhidrinas terciarias con diferentes electrófilos, utilizaríamos como sustratos mezclas 1:1 de diastereoisómeros **16a** y **16b**, obtenidas por hidrocianación de **7** con TIPSCN (reflujo de CH_2Cl_2 , 5 h) (capítulo 2, apartado 2.1.5).

Los resultados de estas experiencias se recogen en la *Tabla 3.2*. Como era previsible, la reacción del anión formado por tratamiento de **16** (**16a** + **16b**) con KHMDS (*Tabla 3.2*, entrada 1) y cloroformiato de metilo transcurrió con buen rendimiento y completa diastereoselectividad para dar lugar al producto **44a**. De forma similar, la reacción con cloruro de acetilo (*Tabla 3.2*, entrada 2) también proporcionó un único diastereoisómero **45a**.

Tabla 3.2 Reacción de **16a** + **16b** con diferentes electrófilos utilizando como base

| KHMDS | | | | | |
|----------------|--|----------------|----------|----------------------------|--|
| | | | | | |
| 16a+16b | 1) KHMDS, -78°C 2) E^+ | 44a-50a | + | 44b-50b | |
| Entrada | Electrófilo | Tiempo | Producto | r.d. ^a (Rto. %) | |

| | | | | |
|---|--|--------|------------------|---------------|
| 1 | ClCO ₂ Me | 30 min | 44a + 44b | >98 : <2 (85) |
| 2 | ClCOMe | 30 min | 45a + 45b | >98 : <2 (83) |
| 3 | CH ₂ =N ⁺ Me ₂ I ⁻ | 30 min | 46a + 46b | 70 : 30 |
| 4 | MeOTf | 2 h | 47a + 47b | 70 : 30 |
| 5 | MeI | 2 h | 47a + 47b | 70 : 30 |
| 6 | EtOTf | 4 h | 48a + 48b | 70 : 30 |
| 7 | PhCH ₂ Br | 1 h | 49a + 49b | 30 : 70 |
| 8 | CH ₂ =CH-CH ₂ Br | 1 h | 50a + 50b | 85 : 15 |

a) Proporción diastereoisomérica estimada por integración de señales bien separadas de los espectros de ¹H RMN.

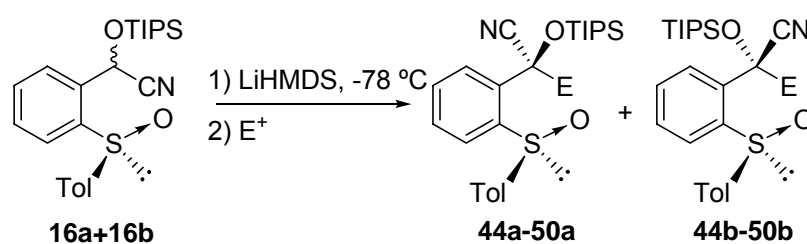
Destaca el hecho de que la inducción asimétrica 1,4 obtenida en el nuevo centro quiral creado no depende del exceso diastereoisomérico del sustrato, lo que indica que el interés sintético de estas reacciones es independiente del resultado estereoquímico de la etapa de hidrocianación previa. Con el fin de comprobar la aplicabilidad de la reacción diastereoconvergente de nuestra cianhidrina **16**, estudiamos el proceso con otros reactivos electrofílicos. La reacción con la sal de Eschenmoser transcurrió con menor diastereoselectividad, proporcionando una mezcla 70:30 de diastereoisómeros **46a + 46b** (Tabla 3.2, entrada 1). Diastereoselectividades similares (e.d. = 40%) se obtuvieron en las reacciones con triflato de metilo, yoduro de metilo y triflato de etilo (Tabla 3.2, entrada 4-6), si bien hubo que prolongar los tiempos de reacción en comparación con los ensayos anteriores para conseguir una transformación completa. En las mismas condiciones experimentales, la reacción con yoduro de etilo no evolucionó. La reacción con bromuro de bencilo como electrófilo transcurrió con similar diastereoselectividad (e.d. = 40%) si bien, en esta reacción se obtuvo como diastereoisómero mayoritario **49b**, que presenta en el carbono bencílico el sentido

de la quiralidad opuesto al de los isómeros mayoritarios obtenidos en las restantes reacciones (*Tabla 3.2*, entrada 7). Finalmente, la reacción con bromuro de alilo evolucionó con mayor diastereoselectividad (e.d. = 70%), si bien no llegó a ser completa (*Tabla 3.2*, entrada 8). Estas dos últimas reacciones requirieron tiempos de reacción inferiores a los empleados con electrófilos alquilantes, aunque superiores a los necesarios con reactivos acilantes.

Con el fin de comprobar el efecto del contraión en el curso estereoquímico de la reacción, estudiamos el comportamiento de mezclas **16a** + **16b** con diferentes electrófilos empleando como base LiHMDS. Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la *Tabla 3.3*.

Tabla 3.3 Reacción de **16a** + **16b** con diferentes electrófilos usando como base

LiHMDS



| Entrada | Electrófilo | Tiempo (h) | Producto | r.d. ^a (Rto. ^b %) |
|---------|--|------------|-------------------------|---|
| 1 | ClCO ₂ Me | 1 | 44a + 44b | >98 : <2 |
| 2 | ClCOMe | 1 | 45a + 45b | >98 : <2 |
| 3 | CH ₂ =N ⁺ Me ₂ I ⁻ | 1 | 46a + 46b | 94 : 6 (74) |
| 4 | MeOTf | 3 | 47a + 47b | 60 : 40 |
| 5 | MeI | 3 | 47a + 47b | 77 : 23 |
| 6 | EtOTf | 3 | 48a + 48b | 70 : 30 |
| 7 | PhCH ₂ Br | 2 | 49a + 49b | >98 : <2 (77) |



- a) Proporción diastereoisomérica estimada por integración de señales bien separadas de los espectros de ^1H RMN.
 b) Rendimiento del diastereoisómero mayoritario **a** aislado

En general, podemos observar que las reacciones llevadas a cabo con LiHMDS son más estereoselectivas que los procesos en presencia de KHMDS. También con LiHMDS, las reacciones de **16** con cloroformiato de metilo y cloruro de acilo transcurrieron con completa estereoselectividad dando lugar a un único diastereoisómero (**44a** y **45a**, respectivamente) con buenos rendimientos, aunque fueron necesarios mayores tiempos de reacción que con KHMDS, lo que indica una menor reactividad del anión de bencillitio que el del correspondiente derivado de potasio, bien como consecuencia de una mayor estabilización del carbanión bencílico por parte de Li^+ , o bien debido a una menor densidad de carga sobre el carbono bencílico en presencia de LiHMDS por encontrarse deslocalizada por el grupo ciano y/o por el anillo aromático. Sorprendentemente, la diastereoselectividad de la reacción de **16** con la sal de Eschenmoser fue considerablemente superior en presencia de LiHMDS (e.d. = 88%, *Tabla 3.3*, entrada 3) a la obtenida cuando se utilizó con base KHMDS (e.d. = 40%, *Tabla 3.2*, entrada 3). Los resultados fueron si cabe, mejores con bromuro de bencilo (*Tabla 3.3*, entrada 7) y de alilo (*Tabla 3.3*, entrada 8), electrófilos con los que se obtuvo únicamente un diastereoisómero (**49a** y **50a**, respectivamente), por consiguiente, con un control completo de la diastereoselectividad. Por su parte, con el resto de los electrófilos (yoduro de metilo y triflato de metilo y etilo), todos ellos con carácter alquilante, los resultados en cuanto a rendimientos y estereoselectividades no experimentaron ninguna variación significativa con LiHMDS (*Tabla 3.3*, entrada 4-6) con respecto a los resultados obtenidos con

KHMDS. También en presencia de LiHMDS, la reacción con yoduro de etilo condujo a la recuperación del sustrato **16** inalterado.

Finalmente, con el fin de comprobar la influencia del contranión en el curso estereoquímico de estos procesos, se estudiaron las reacciones que hasta el momento peores estereoselectividades habían proporcionado, en presencia de los éteres corona adecuados para capturar los cationes Li^+ y K^+ (éteres 12-corona-4 y 18-corona-6, respectivamente). Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la *Tabla 3.4*.

Tabla 3.4 Reacción de **16a** + **16b** con KHMDS y LiHMDS y sus correspondientes éteres corona

| Entrada | Base/ éter corona | Electrófilo | Tiempo (h) | Producto | r.d. ^a (Rto. ^b %) |
|---------|----------------------|-------------|---------------|-------------------------|--|
| 1 | K/18-crown-6 | MeOTf | 3 h | 47a + 47b | 76 : 24 |
| 2 | K/18-crown-6 | MeI | 3 h | 47a + 47b | 88 : 12 (76) |
| 3 | K/18-crown-6 | EtOTf | 3 h | 48a + 48b | 87 : 13 (73) |
| 4 | Li/12-crown-4 | MeOTf | 3 h | 47a + 47b | 76 : 24 |
| 5 | Li/12-crown-4 | MeI | 3 h | 47a + 47b | 87 : 13 |
| 6 | Li/12-crown-4 | EtOTf | 3 h | 48a + 48b | 87 : 13 |

a) Proporción diastereoisomérica estimada por integración de señales bien separadas de los espectros de ^1H RMN.

b) Rendimiento del diastereoisómero mayoritario **a** aislado

Con los sistemas KHMDS/éter 18-corona-6 (*Tabla 3.4*, entrada 1-3) y LiHMDS/éter 12-corona-4 (*Tabla 3.4*, entrada 4-6) las reacciones evolucionaron con diastereoselectividades considerablemente superiores a las observadas en ausencia de los éteres corona. Tampoco en estas condiciones se consiguió que las reacciones evolucionasen con yoduro de etilo.

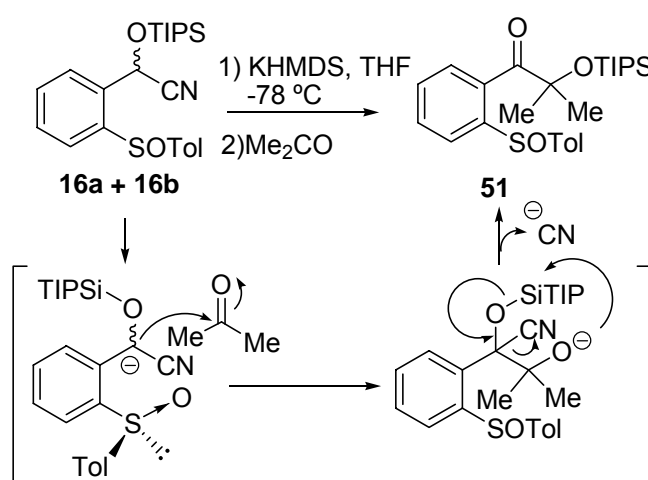
Cabe destacar que en la adición de $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ ³² al carbanión de potasio en presencia de yoduro de metilo, el resultado estereoquímico fue similar al obtenido con éter 18-corona-6 (*Tabla 3.4*, entrada 2), debido a la capacidad del yoduro de secuestrar el K^+ .

Finalmente, en aras a una posible interpretación mecanística, resultan interesantes los resultados de las reacciones de **16** con la sal de Eschenmoser, bromuro de bencilo y bromuro de alilo en presencia de éteres corona. En general, la estereoselectividad de las reacciones con estos electrófilos y KHMDS (*Tabla 3.2*, entradas 3, 7 y 8) experimento un considerable incremento (e.d. $\approx 40\%$) cuando las experiencias se llevaron a cabo en presencia de éter 18-corona-6. Sin embargo, cuando la base empleada fue LiHMDS, la adición de éter 12-corona-4 a las reacciones con la sal de Eschenmoser y bromuro de bencilo supuso una disminución de los excesos diastereoisoméricos ($< 10\%$) con respecto a los obtenidos en ausencia de ningún aditivo (*Tabla 3.3*, entradas 3 y 7).

El interés sintético de la reacción descrita podría verse incrementado considerablemente si simultáneamente a la inducción asimétrica 1,4 sobre el carbono bencílico, el grupo sulfinilo fuera capaz también de ejercer una inducción asimétrica 1,5 en el nuevo centro quiral proveniente de un posible electrófilo proquiral. En este sentido, nos planteamos la reacción del anión derivado de la cianhidrina **16** con cetonas proquirales. Con el fin de evaluar la

³² C. M. Starks *J Am. Chem Soc.* **1971**, 93, 195.

viabilidad de la reacción, inicialmente se eligió como electrófilo una cetona que no generase un nuevo estereocentro, como era el caso de la acetona. El anión derivado de **16** reaccionó con acetona, si bien en lugar de obtener la cianhidrina terciaria esperada, obtuvimos el compuesto carbonílico **51** como resultado de la migración del grupo sililo y expulsión de cianuro (Esquema 3.14). La migración de grupos protectores sililados entre 1,2 y 1,3-dioles ha sido ampliamente descrita en la bibliografía³³, existiendo también antecedentes de este proceso en nuestro grupo de investigación^a.



Esquema 3.14

También se intentó utilizar iminas, concretamente *N*-sulfoniliminas, como electrófilos, si bien en todas las condiciones experimentales ensayadas se recuperaban los sustratos inalterados. El impedimento estérico del anión junto con la baja reactividad de las iminas pudieron ser los responsables de estos

³³ a) W. C. Still, T. L. Macdonald *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3620; b) Z. Q. Zhao, L. Z. Peng, Y. L. Li *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 290; c) A. B. Sánchez Maya, C. Pérez-Melero, N. Salvador, R. Peláez, E. Caballero, M. Medarde *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2097.

resultados negativos, no habiendo sido posible forzar las condiciones experimentales debido a la inestabilidad del anión bencílico.

3.1.3 Determinación de la configuración absoluta de las cianhidrinas terciarias.

La configuración absoluta del diastereoisómero mayoritario obtenido en la reacción de **16a** + **16b** con la sal de Eschenmoser **46a** (*Figura 3.9, I*)³⁴ fue determinada inequívocamente como [2*R*,(S)*S*] mediante análisis por difracción de rayos-x. Esta misma estereoquímica (la denominación de la configuración depende de la prelación del sustituyente introducido) se ha asignado a todos los epímeros mayoritarios **b** y por consiguiente, los epímeros minoritarios **a** deberán presentarla estereoquímica contraria en su carbono bencílico, hecho que se determinó inequívocamente mediante el análisis de difracción de rayos-x del diastereoisómero minoritario correspondiente al empleo de yoduro de metilo como electrófilo **47b** (*Figura 3.9, II*) que posee una configuración [2*R*,(S)*S*].

Como ya se ha visto, a reacción de **16** con bromuro de bencilo en presencia de KHMDS experimenta una inversión en la inducción asimétrica con respecto a las restantes experiencias realizadas (*Tabla 3.2, entrada 7*). Este resultado ha quedado corroborado mediante el análisis por difracción de rayos-x del epímero [2*S*,(S)*S*]-**49a** (*Figura 3.9, III*)³⁵.

³⁴ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **46a** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número de referencia CCDC 272154.

³⁵ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **49a** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número de referencia CCDC 277177.

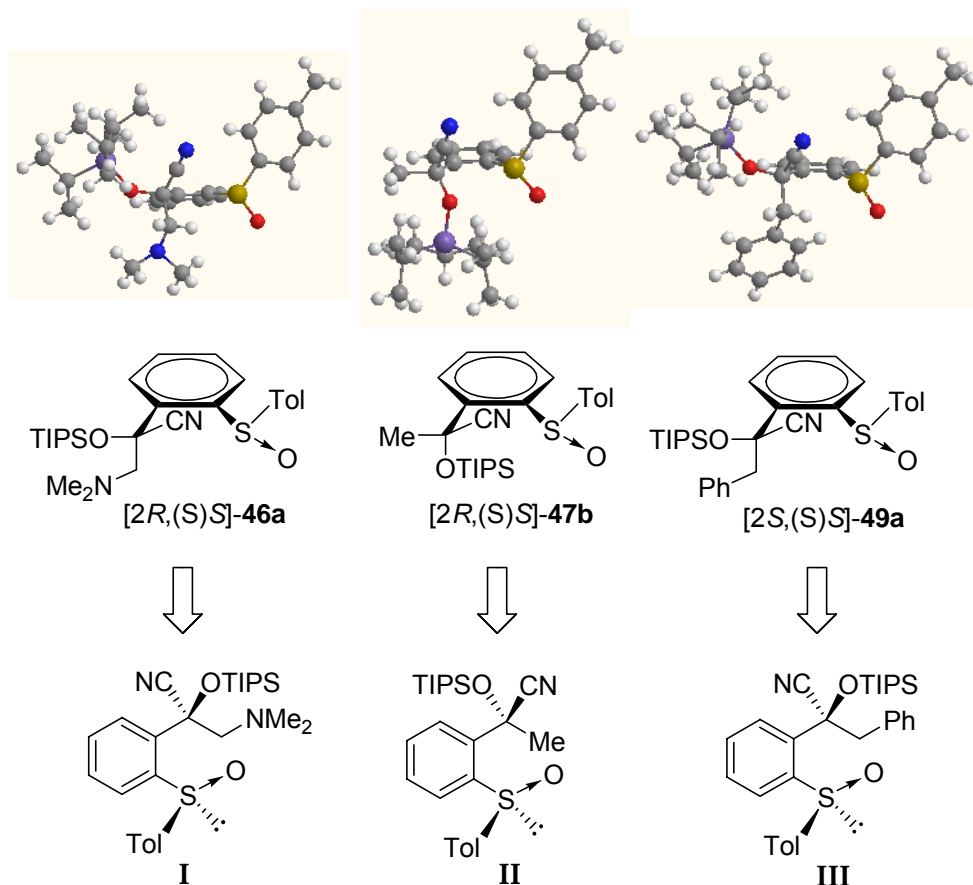


Figura 3.9

3.1.4 Curso estereoquímico de la reacción del anión de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]sililoxiacetonitrilos.

A la hora de elaborar cualquier propuesta mecanística que nos permita justificar la formación de los diastereoisómeros **a** como productos mayoritarios o únicos de las reacciones de síntesis de cianhidrinas terciarias a partir de sulfóxidos *S*, debemos tener en cuenta los siguientes hechos experimentales:

a) Los resultados estereoquímicos son independientes de la configuración del carbono bencílico de las cianhidrinas de partida

b) la estereoselectividad de las reacciones con reactivos alquilantes es superior con LiHMDS que con KHMDS.

c) la estereoselectividad decrece en el orden $\text{ClCOR} \sim \text{ClCO}_2\text{R} > \text{C}=\text{N}^+\text{R}_2 > \text{Bn-X} \sim \text{Allyl-X} > \text{R-X}$. Es decir, a medida que disminuye la reactividad del electrófilo, también lo hace la estereoselectividad del proceso.

El hecho de que la estereoselectividad sea mayor con LiHMDS que con KHMDS, se atribuyó inicialmente a la posible formación de un quelato mediante la asociación de la especie C-metalada con el oxígeno sulfinílico (*Figura 3.10, I*). Esta especie quelada, más estable con litio que con potasio, sería referible a la propuesta previamente descrita en nuestro grupo de investigación para explicar la estereoselectividad de las reacciones de 2-*p*-tolilsulfinilbencilcarbaniones (*Figura 3.10, II*)^a.

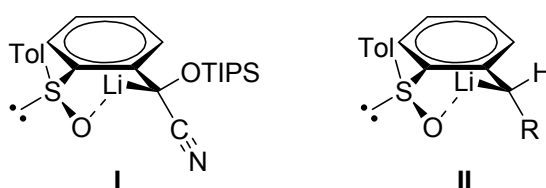


Figura 3.10

Sin embargo, este quelato (*Figura 3.10, I*) conduciría presumiblemente a la configuración opuesta en los carbonos quirales bencílicos de los compuestos derivados de **16**, es decir a los diastereoisómeros **b**, que en realidad se obtienen como productos minoritarios de la reacción. Además, el incremento de la estereoselectividad detectado de forma generalizada al trabajar en presencia de

un éter corona no sería fácilmente justificable si la reacción evolucionase a través de esta especie quelada.

Por otra parte, se encuentra descrita en la bibliografía³⁶, la dependencia existente entre las estructuras de los carbaniones bencílicos de litio y potasio derivados de fenilacetoneitrilos (por reacción con LiHMDS y KHMDS), y la naturaleza del contraión positivo. Se ha descrito que los carbaniones de litio son planos, con el átomo metálico coordinado con el nitrógeno del grupo ciano, estructura que cuenta con la estabilización adicional de una molécula de (Me₃Si)₂NH. A partir de nuestros sustratos **16a** y **16b**, esta situación expuesta daría la especie intermedia **A** (Figura 3.11). Por el contrario, el potasio muestra preferencia por permanecer en las proximidades del átomo de carbono, y la especie C-metalada resultante presentará una estructura piramidal es sus dos configuraciones posibles **B** y **C** (Figura 3.11), de las cuales posiblemente **C** este más poblada ya que en ella no se dan las interacciones estéricas desestabilizantes Tol/K⁺ presentes en **B**. En presencia de un éter corona, el grado de piramidalización (carácter sp³) de los carbaniones de potasio decrece gradualmente hasta adoptar una estructura plana^{h,j} debido a que cuando el K⁺ (o, en su caso, el Li⁺) se encuentra estabilizado por el éter corona tiende a coordinarse con el nitrógeno (Figura 3.11, **D**).

³⁶ a) G. Stork, L. Maldonado *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5272; b) D. Croisat, T. S. Seyden-Penne, L. Wartski *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6435; c) A. Abboto, S. Bradamante, G. A. Pagani *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 449; d) P. R. Carlier, B. L. Lucht, D. B. Collum *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11602; e) T. Strzalko, J. Seyden-Penne, L. Wartski *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3287; f) T. Naota, A. Tannna, S.-I. Murahashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2960; g) T. Naota, A. Tannna, S. Kamuro, S.-I. Murahashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6842; h) F. F. Fleming, B. C. Shook *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2885; i) P. R. Carlier, J. D. Madura *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3832; j) F. F. Fleming, B. C. Shook *Tetrahedron* **2002**, 58, 1; k) F. F. Fleming, Z. Zhang, G. Wei, O. W. Steward *Org. Lett.* **2005**, 7, 447; l) F. F. Fleming, Z. Zhang, W. Liu, P. Knochel *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2200; m) H.

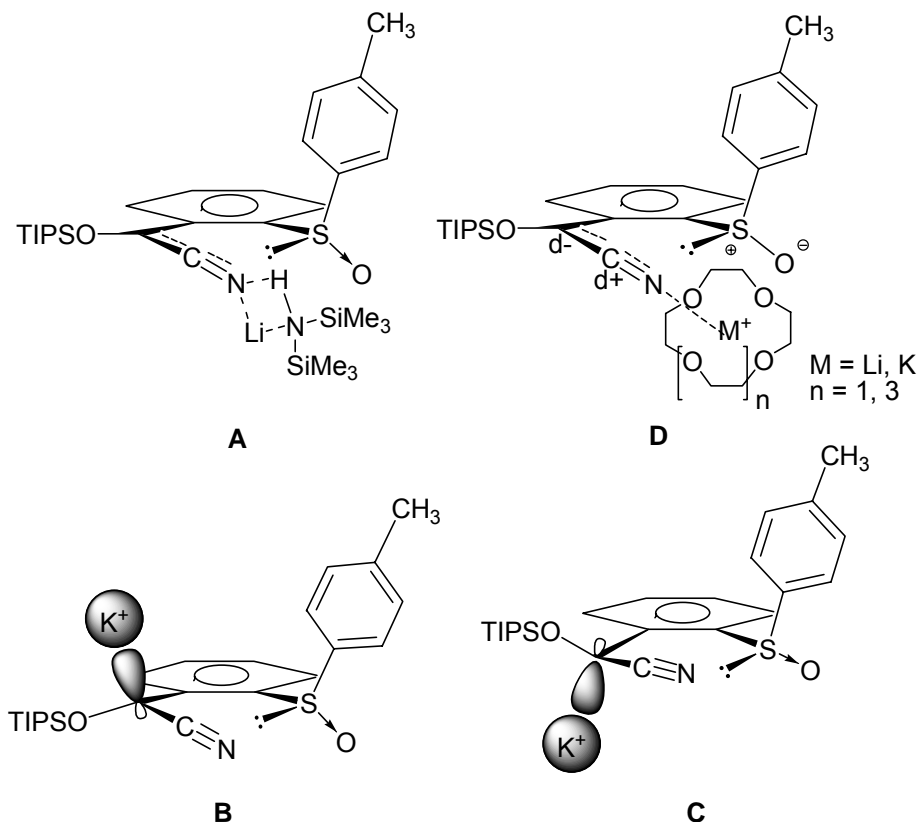


Figura 3.11

La estereoselectividad observada en la evolución de los carbaniones planos puede comprenderse si tenemos en cuenta sus cuatro posibles conformaciones en torno a los enlaces Ar-C y Ar-S (Figura 3.12). De estas posibles conformaciones, E y F serán las más estables desde un punto de vista electrostático (el oxígeno sulfinílico se dispone en *anti* con respecto al carbono carbaniónico), mientras que E' y F' estarán favorecidas por requisitos estéricos. Si conjugamos las interacciones estéricas con las estereoelectrónicas E y E' serán las más favorecidas. Las interacciones estéricas con el grupo *p*-tolilo van a

determinar que el electrófilo se aproxime por la cara inferior de cualquiera de estos rotámeros, dando lugar a los diastereoisómeros **a**. Esta hipótesis también explica el hecho de que la configuración de la cianhidrina de partida **16a** ó **16b** no tenga ninguna influencia en los resultados estereoquímicos debido a la inestabilidad configuracional de los cabaniones intermedios.

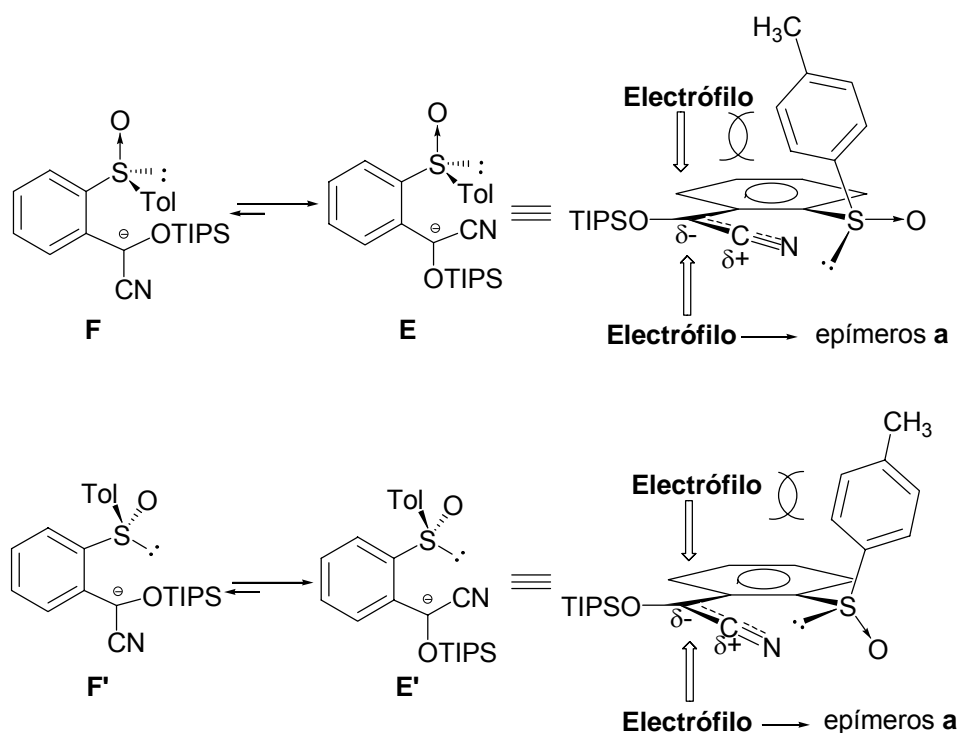


Figura 3.12

Para explicar la mayor diastereoselectividad observada con LiHMDS o en las reacciones en presencia de un éter corona, en comparación con los resultados obtenidos con KHMDS, debemos comprender por qué la evolución de los intermedios planos, formados con LiHMDS (Figura 3.11, **A**) y con KHMDS/éter 18-corona-6 (Figura 3.11, **D**) es más estereoselectiva que la de los intermedios piramidales (**B** y **C**), formados con KHMDS. Tal como puede observarse en la

Figura 3.13, las interacciones estéricas que dificultan la aproximación del electrófilo, son mayores en el caso de los carbaniones planos y, por tanto, la tendencia a que el electrófilo se aproxime por la cara interior será más acusada y, como consecuencia, la reacción más estereoselectiva. Esta explicación también permite entender el incremento de la estereoselectividad observada cuando las reacciones con KHMDS se llevan a cabo en presencia de éter 18-corona-6.

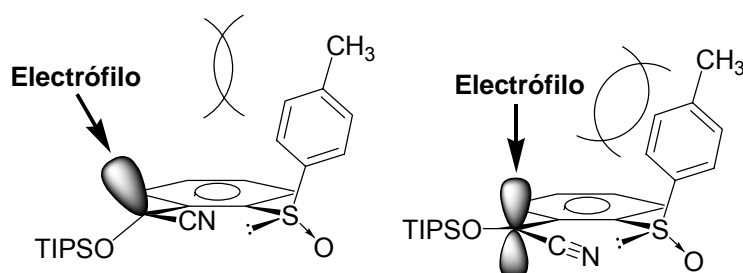


Figura 3.13

Por último, la mayor estereoselectividad obtenida al aumentar la reactividad del electrófilo empleado, puede comprenderse si tenemos en cuenta la localización del estado de transición en la coordenada de reacción³⁷. Para los electrófilos más reactivos, se admiten estados de transición tempranos, en los que los carbaniones mantienen su estructura original sin apenas haber evolucionado la formación del nuevo enlace.

Por el contrario, en el caso de los electrófilos menos reactivos, los estados de transición son más tardíos y en ellos, la formación del nuevo enlace está más avanzada, por lo que la estructura de los carbonos involucrados debe ser piramidal. Las variaciones en la estereoselectividad de las reacciones llevadas a cabo con LiHMDS, o bien en presencia de éteres corona, son concordantes con

³⁷ D. H. Ryu, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5387.

esta explicación. La completa estereoselectividad de los carbaniones piramidales formados con KHMDS, en su reacción con cloruros de acilo, se ha explicado asumiendo que los oxígenos nucleofílicos presentes en el reactivo electrofílico son capaces de romper la débil asociación C-K⁺, secuestrando el catión y permitiendo, por consiguiente que el carbanión adopte una estructura plana.

3.1.5 Reacción de desulfinilación de las cianhidrinas terciarias.

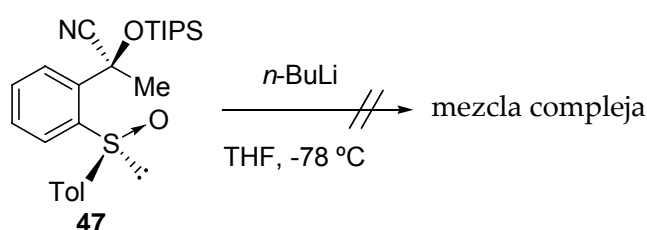
Una vez completas las reacciones del anión bencílico derivado de [2-(p-tolilsulfinil)fenil]sililoxiacetonitrilos, en las que el grupo sulfinilo había ejercido su papel como auxiliar quiral, el paso siguiente sería la ruptura del enlace carbono-azufre de los productos obtenidos. Entre los diferentes reactivos descritos para conseguir la hidrogenólisis del enlace C-S³⁸, para abordar la reacción de desulfinilación de nuestros productos nos planteamos el empleo de dos reactivos de uso habitual en este tipo de transformaciones: por una parte reactivos de alquil-litio y, por otra, níquel Raney.

Existen numerosos ejemplos descritos en la bibliografía que describen el empleo de derivados de alquil-litio (*n*-BuLi o *t*-BuLi) para llevar a cabo la

³⁸ a) F. W. Hoffmann, R. J. Ess, T. C. Simmons, R. S. Hanzel *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6416; b) W. E. Truce, D. P. Tate, D. N. Burdge *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2872; c) E. J. Corey, M. Chaykovsky *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345; d) H. Alper, C. Blais *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 169; e) B. M. Trost, P. L. Ornstein *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3463; f) R. V. C. Carr, R. V. Williams, L. A. Paquette *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4976; g) R. A. Holton, D. J. Crouse A. D. Williams, R. M. Kennedy *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317; h) O. De Lucchi, L. Pasquato *Tetrahedron* **1988**, 44, 6755; i) G. H. Lee, E. B. Choi, E. Lee, C. S. Pak *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4541; j) E. Alonso, D. Guijarro, M. Yus *Tetrahedron* **1995**, 51, 2699; k) G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194.

hidrogenolisis del enlace C-S en compuestos donde el grupo sulfinilo se encuentra directamente unido a un anillo aromático³⁹.

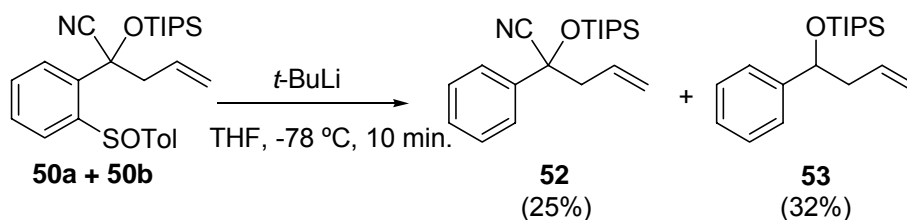
Las características estructurales de las cianhidrinas terciarias **44-50**, determinan que esta funcionalidad sea compatible con un tratamiento básico. Sin embargo, el tratamiento de la cianhidrina metilada **47a** con un exceso de tres equivalentes de *n*-BuLi en THF a baja temperatura, únicamente proporciono una mezcla compleja de productos de reacción que no pudieron ser identificados (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

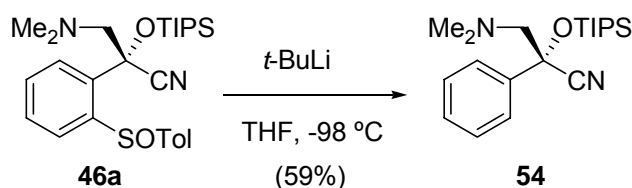
Los resultados obtenidos con *t*-BuLi tampoco resultaron satisfactorios como cabía esperar. El tratamiento de una mezcla de cianhidrinas aliladas diastereoisoméricas **50a + 50b** con un exceso de *t*-BuLi (tres equivalentes), provocó la hidrogenolisis deseada del enlace C-S proporcionando la cianhidrina desulfinilada **52** con un rendimiento del 25%. Sin embargo, también pudo aislarse una proporción apreciable del producto desulfinilado **53** (rendimiento 32%), en el que además de la ruptura del enlace C-S, también se había producido la hidrogenolisis del enlace C-CN (Esquema 3.16).

³⁹ J. Cayden, D. Mitjans, L. H. Youssef *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266; b) A. Almorín, M. C. Carreño, A. Somoza, A. Urbano *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5597.



Esquema 3.16

Con el fin de minimizar el proceso de ruptura del enlace C-CN se realizaron diversas experiencias modificando el número de equivalentes de $t\text{-BuLi}$ empleados, así como la temperatura de reacción. En la reacción del derivado de N,N' -dimetilaminopropanonitrilo **46a**, los mejores resultados se obtuvieron trabajando $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ y empleando tan solo dos equivalentes de $t\text{-BuLi}$. Con estas condiciones no llegó a observarse la ruptura del enlace C-CN, obteniéndose la cianhidrina terciaria desulfinilada **54** que logro aislarse con un rendimiento del 59% (Esquema 3.17).

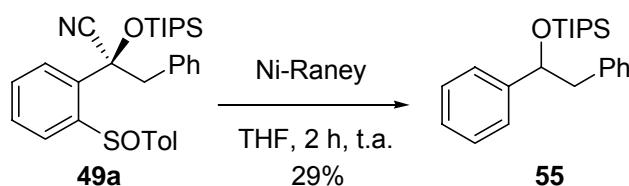


Esquema 3.17

Estas mismas condiciones, se volvieron a emplear en la reacción de desulfinilación del producto metilado **47a** obteniendo nuevamente descomposición del sustrato de partida. Resultados similares proporcionaron el tratamiento de la cianhidrina alilada **50a**, de donde se volvieron a aislar la cianhidrina desulfinilada **52** y el producto proveniente de la ruptura del enlace C-S y C-CN **53** anteriormente descritos pero el empleo de dos equivalentes de $t\text{-BuLi}$

BuLi provocó a su vez un menor rendimiento de estos productos (10 y 12%, respectivamente).

Estos resultados determinaron que decidiésemos abordar la reacción de desulfonilación mediante el empleo de níquel Raney, reactivo que presenta la ventaja de operar en condiciones muy suaves y de ser sencillo el aislamiento del producto de reacción. Las primeras aplicaciones del níquel Raney en la desulfuración de compuestos orgánicos de azufre consistieron en la ruptura de enlaces C-S de tioacetales⁴⁰. Posteriormente, han aparecido publicados numerosos trabajos en los que se menciona el empleo de esta aleación para la hidrogenolisis de enlaces C-S sulfenílico o sulfinílico⁴¹. Sin embargo, el tratamiento del compuesto bencilado **49a** con un exceso de níquel Raney en THF, condujo a una mezcla de productos de los que se consiguió aislar con un rendimiento de tan solo un 29% el compuesto **55**, en el que se había producido la hidrogenolisis de sendos enlaces C-S y C-CN (*Esquema 3.18*).



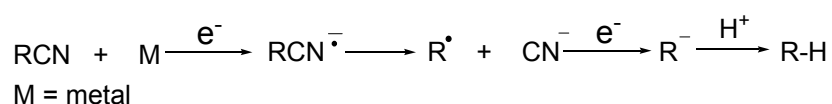
Esquema 3.18

La reacción de descianación reductora⁴² esta ampliamente descrita en la bibliografía mediante el empleo de metales como litio, sodio y potasio, o mediante el empleo de organomagnésicos u organolíticos. En cuanto al empleo

⁴⁰ a) R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1013; b) F. Sondheimer, S. Wolfe *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 1870.

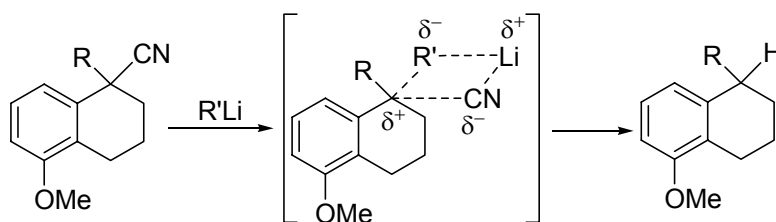
⁴¹

de metales, la reacción evoluciona a través de procesos radicalicos mediante la transferencia de dos electrones para formar una especie carbaniónica que será protonada en las condiciones de reacción. No se ha encontrado ningún antecedente de esta reacción mediante el empleo de níquel Raney, pero la reacción de desulfonilación con este reactivo evoluciona vía radicalica, proceso que competirá con la reacción de descianación (*Esquema 3.19*).



Esquema 3.19

El empleo de organomagnésicos u organolíticos también provocan la reacción de descianación reductora⁴³. El mecanismo de reacción propuesto para nitrilos bencílicos derivados de tetrahidronaftil-1-carbonitrilos cuando se trata con alquillitio transcurre a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros como se refleja en el *Esquema 3.20*, donde la fuente de protonación del incipiente carbocatión bencílico viene dada por el resto alquilo del reactivo organolítico.



Esquema 3.20

⁴² J.-M- Mattalia, C. Marchi-Delapierre, H. Hazimeh, M. Chanon *ARKIVOC* **2006**, 4, 90 y referencias citadas.

Esta reacción tiene una gran dependencia por el disolvente empleado, estando altamente favorecido mediante la utilización de THF, por el contrario, la reacción se inhibe o es prácticamente nula con el empleo de éter etílico o benceno. Por otro lado, el empleo de reactivos organometálicos para dar esta reacción, precisa de elevadas temperaturas, y no se ha encontrado ningún proceso descrito en la bibliografía que evolucione a temperaturas de -78 °C o inferiores, temperatura de reacción empleadas para la reacción de desulfinilación de nuestros sustratos. Actualmente se está trabajando en la optimización del proceso ya que estos reactivos organolitados y organomagnésicos en disolventes diferentes de THF y a bajas temperaturas parecen buenos candidatos para llevar a cabo la reacción de desulfinilación

⁴³ G. B. Gregory, A. L. Johnson, W. C. Ripka *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1479.

3.2 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α -AMINONITRILOS TERCIARIOS

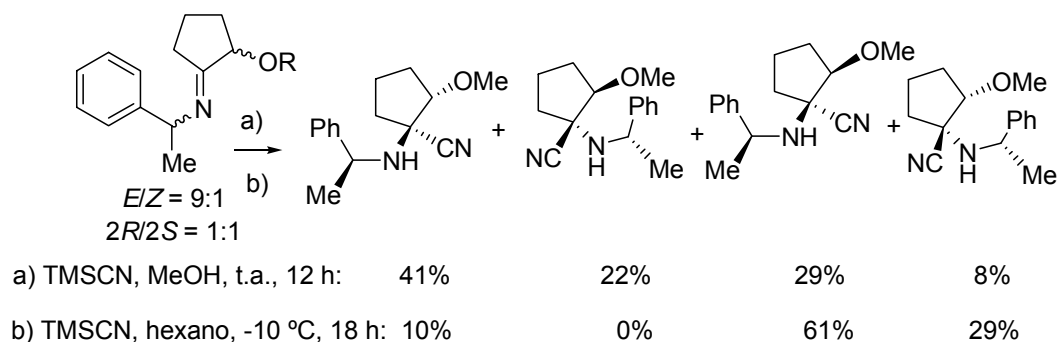
3.2.1 Antecedentes.

Ya hemos visto en el capítulo anterior la gran importancia de la que gozan los aminonitrilos en química orgánica^{1e,44} siendo incluso mayor que las correspondientes cianhidrinas ya que nos permiten obtener mediante su hidrólisis productos de tan elevada importancia como son los aminoácidos no naturales y que son de relevada importancia en síntesis de péptidos. Al igual que en el caso de las cianhidrinas, su síntesis asimétrica se ha abordado empleando catálisis metálica, organocatálisis o la utilización de auxiliares quirales. Los problemas inherentes a su estructura como son la menor reactividad, mayor volumen estérico y su posible enolización a su tautómero enamina han provocado que la reacción de hidrocianación de estos sustratos no haya sido tan efectiva como lo ha sido para el caso de las aldiminas, aun así se pueden encontrar algunos trabajos donde los excesos enantioméricos publicados se pueden calificar de excelentes.

Respecto a la utilización de auxiliares quirales en la reacción de hidrocianación de cetiminas, podemos encontrar la utilización de (*R*) y (*S*)-1-feniletilamina, auxiliar quiral empleado frecuentemente en la hidrocianación de aldiminas y que se extiende a las cetiminas. El empleo de feniletilamina quiral ha

⁴⁴ Revisiones bibliográficas de α -aminonitrilos: a) D. Enders, J. P. Shilvock *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359; b) H. Gröger *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; c) M. North “*Science of Synthesis (Houben-Weyl)*”, S.-i. Murahashi Ed., Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol 19, 285.

sido utilizado en la hidrocianación de cetiminas cíclicas en la preparación de 2,4-etanotreoninas (*Esquema 3.21*)⁴⁵.



Esquema 3.21

Pero al igual que en el caso de la aldiminas la utilización del grupo sulfinilo ha recobrado cierta importancia en los últimos años debido al éxito que se ha obtenido en los diferentes ataques nucleofílicos a sulfiniliminas. Dentro de la reacción de hidrocianación de estos sustratos podemos destacar los resultados obtenidos por F. A. Davis⁴⁶ sobre dialquilcetiminas (*Figura 3.14, I*) o alquilarilcetiminas, o los resultados de L. Lu⁴⁷ para diferentes trifluorometilcetiminas (*Figura 3.14, II*), o los obtenidos por A. Avenozza⁴⁸ para la síntesis de fenilserina (*Figura 3.14, III*).

⁴⁵ U. Meyer, E. Breitling, P. Bisel, A. W. Frahm *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2029.

⁴⁶ F. A. Davis, S. Lee, H. Zhang, D. L. Fanelli *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

⁴⁷ H. Wang, X. Zhao, Y. Li, L. Lu *Org. Lett.* **2006**, 8, 1379.

⁴⁸ A. Avenozza, J. H. Busto, F. Cornaza, J. M. Peregrina, D. Sucunza, M. M. Zurbano *Synthesis* **2005**, 575.

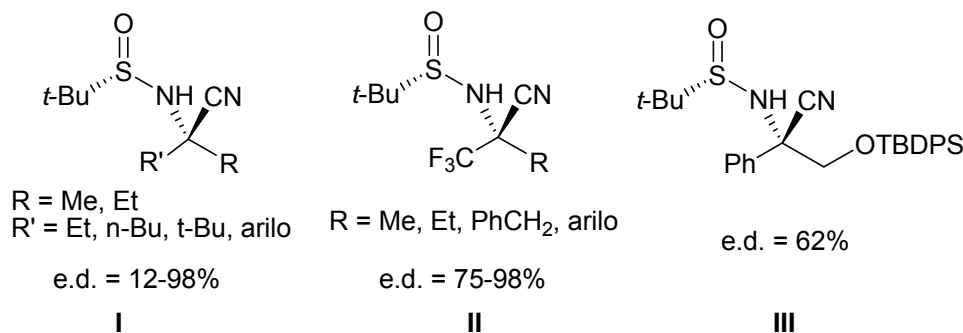
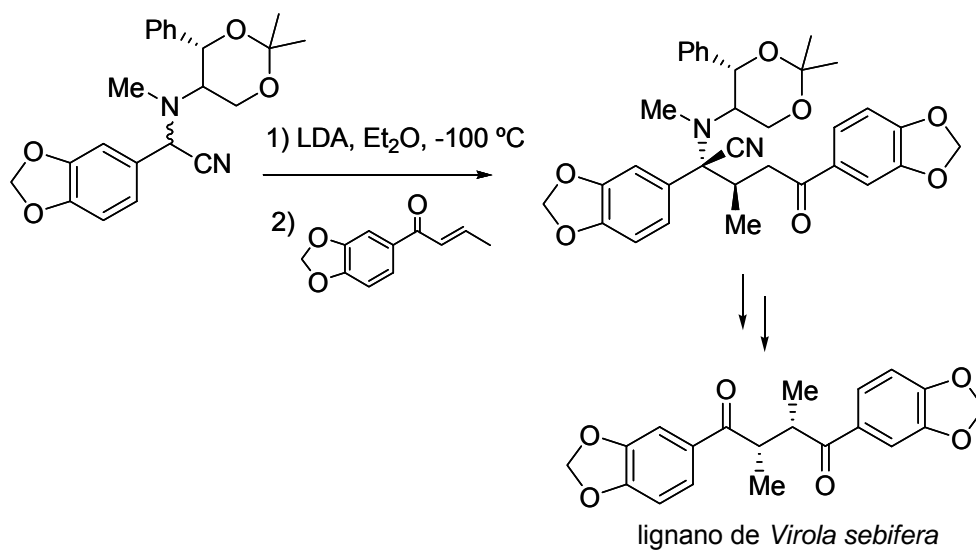


Figura 3.14

A parte del ataque estereocontrolado de cianuro a cetonas y cetiminas mediante el empleo de catalizadores quirales, existe otra alternativa para la obtención de estos α -aminonitrilos terciarios aprovechando la acidez de la posición α que otorga el grupo nitrilo. La metodología empleada se basa en la utilización de una base que formará el correspondiente anión, lo que permite el empleo de sustratos de partida racémicos, y mediante la utilización de auxiliares quirales unidos al nitrógeno, estos serán capaces de controlar el ataque nucleofílico del carbanión al electrófilo, obteniendo los α -aminonitrilos asimétricos terciarios⁴⁹ (*Esquema 3.22*). Como pudimos observar en el *Esquema 3.1-5*, esta misma metodología fue empleada con éxito en el caso de cianhidrinas.

⁴⁹ D. Enders, M. Milovanovic, E. Voloshina, G. Raabe, J. Fleischhauer *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1984.



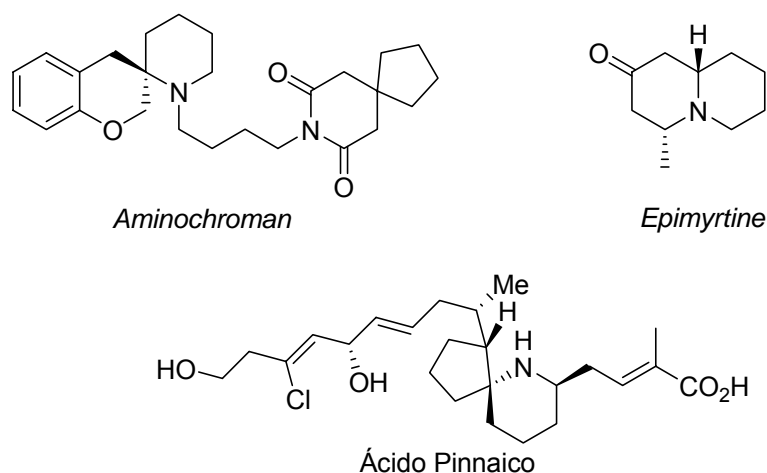
Esquema 3.22

Utilizando α -aminonitrilos como sustratos de partida y aplicando esta misma metodología (formación del anión y ataque a diferentes electrófilos), se ha llegado a realizar la síntesis de productos naturales tales como *aminochroman*⁵⁰, *epimyrtime*⁵¹, productos de alta complejidad debido a espirocarbono asimétrico que contiene su estructura molecular o ácido pinnaico⁵² entre otros (Figura 3.15).

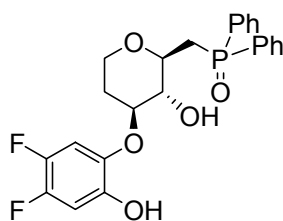
⁵⁰ G. Pavé, J.-M. Léger, C. Jarry, M.-C. Viaud-Massuard, G. Guillaumet *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1401.

⁵¹ S. M. Amorde, A. S. Judd, S. F. Martin *Org. Lett.* **2005**, 7, 2031.

⁵² E. Roulland, A. Chiaroni, H.-P. Husson *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4065.

**Figura 3.15**

En cuanto a la catálisis metálica podemos destacar los trabajos de M. Shibasaki⁵³, donde utilizando como ácido de Lewis el $\text{Gd}(\text{OiPr})_3$ y como ligando quiral un derivado glucosídico (Figura 3.16) se obtienen excesos enantioméricos del 89-99% para metilcetimas arílicas, 72-89% para metilcetimas alquílicas y 83-88% para metilcetimas conjugadas a dobles enlaces.

**Figura 3.16**

En cuanto a los resultados obtenidos en la reacción de hidrocianación de cetimas utilizando métodos organocatalíticos tampoco existen descritos en la

bibliografía un gran número de artículos. Pero si tenemos que mencionar los resultados obtenidos por E. N. Jacobsen⁵⁴ que mediante el empleo de un catalizador del tipo base de Schiff (*Figura 3.17, I*) obtiene excesos enantioméricos entre el 88 y 95% para diferentes metilcetimas arílicas. Lo más destacable de estos trabajos es el estudio de la estructura tridimensional del ligando y su modo de acción en la reacción de hidrocianación. Y los trabajos realizados por X. Feng donde consigue excesos enantioméricos superiores al 81% para metilcetimas arílicas y resultados similares para alquilcetimas arílicas e iminas cíclicas. Estos resultados se obtienen empleando catalizadores del tipo *N,N'*-óxidos formados *in situ* en el medio de reacción (*Figura 3.17, II*)

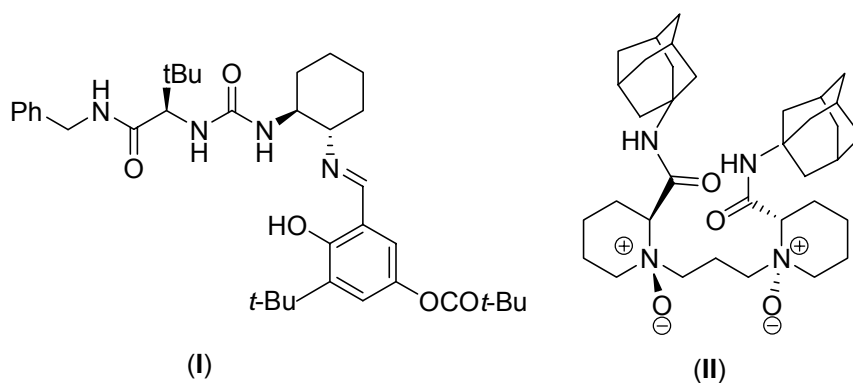


Figura 3.17

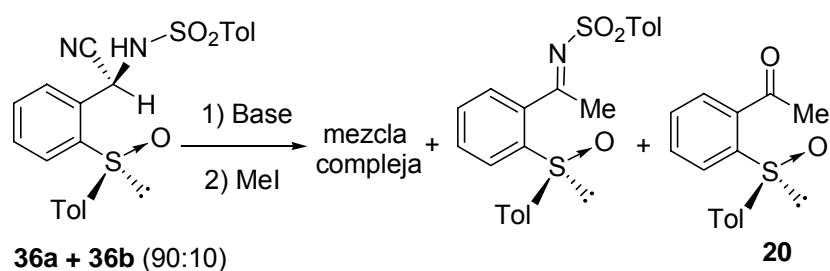
⁵³ a) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634; b) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147; c) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153.

⁵⁴ a) P. Vachal, E. N. Jacobsen *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.

3.2.2 Síntesis de α -aminonitrilos terciarios a partir de amino[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos.

Como acabamos de ver en el capítulo anterior, la falta de resultados en la hidrocianación de la metilcetimina **58**, nos obligó a buscar una ruta alternativa para acceder a las cianhidrinas cuaternarias, esta misma metodología será ahora empleada en la reacción de cuaternización de α -aminonitrilos provenientes de las aldiminas sintetizadas en el capítulo anterior, ya que como fue comentado en ese punto, la hidrocianación de la correspondiente metilcetimina fue igualmente infructuosa.

Los mejores resultados obtenidos en la hidrocianación de aldiminas fueron obtenidos para el derivado *N*-SO₂Tol **29**, que tras ensayar varias condiciones de reacción, se llegó a una proporción diastereoisomérica 90:10 del correspondiente aminonitrilo **36**. Después de comprobar que la estereoselectividad en la reacción de cuaternización de cianhidrinas era independiente de la proporción diastereoisomérica de los sustratos de partida, decidimos utilizar esta mezcla 90:10 de ambos diastereoisómeros del derivado *N*-SO₂Tol **36** para intentar llevar a cabo la reacción de cuaternización de estos sustratos (*Esquema 3.23*).



Esquema 3.23

Tras evaluar el efecto de varias bases como *n*-BuLi, LDA, LiHMDS y KHMDS y número de equivalentes empleados, así como los efectos de temperatura en la reacción de cuaternización con MeI como electrófilo, solo pudimos concluir que en todos los casos se producían mezclas complejas de reacción de las que solo pudimos aislar una mezcla inferior al 10% en rendimiento de los derivados correspondiente a la metil *N*-sulfonilcetimina y el producto de hidrólisis de esta imina, la metilcetona **20**, estos productos fueron determinados en base a la espectroscopia de resonancia magnética nuclear y masas pero no pudieron ser aislados y purificados.

La explicación a estos nefastos resultados se debe a la existencia de dos hidrógenos con un pKa diferentes y que serian el hidrógeno en posición α al grupo nitrilo y el hidrógeno perteneciente a la sulfonamida (*Figura 3.18*).

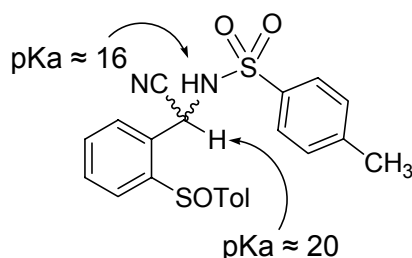


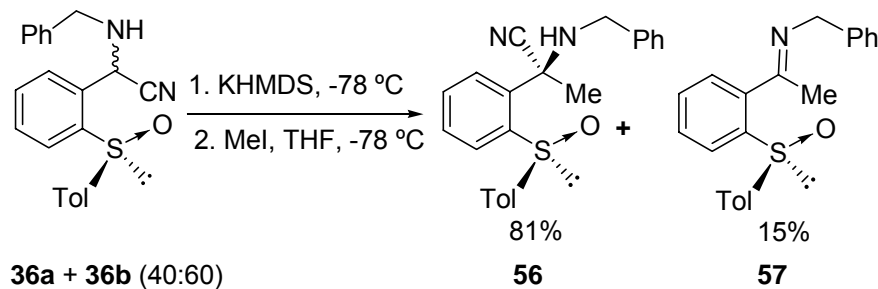
Figura 3.18

Entre ambos, el hidrógeno más ácido sería el NH de la sulfonamida y la estabilidad de este anión podría inhibir la reversión a la aldimina, permitiendo que un segundo equivalente de base desprotonará el hidrógeno en posición α al grupo nitrilo y que provocaría el ataque nucleofílico al MeI. Aún así no se encontraron condiciones para optimizar esta reacción y aunque nos planteamos

la posibilidad de proteger la sulfonamida para evitar la acidez de su hidrógeno, finalmente optamos por la utilización de otros α -aminonitrilos sintetizados en el capítulo anterior para la reacción de cuaternización.

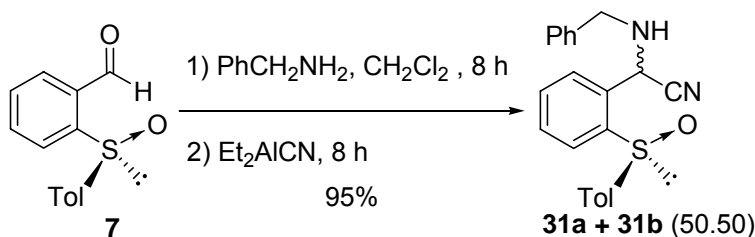
El segundo sustrato ensayado fue el α -aminonitrilo **31** derivado de la becilimina **24** ya que es sabido que la acidez de su hidrógeno en posición α al grupo nitrilo es mayor que la acidez de su grupo NH⁵⁵, lo que nos permite abordar la reacción de cuaternización con mayores expectativas que para la α -sulfonilaminonitrilo **36**.

Como en el caso anterior, partimos de una mezcla diastereoisomérica 60:40 que fue tratada con un equivalente de KHMDS a -78 °C, y adicionando posteriormente MeI, dio como resultado un único diastereoisómero **56** con un rendimiento del 81% (*Esquema 3.24*). Este rendimiento solo se pudo obtener cuando la purificación del producto se realizó en un sistema automático de cromatografía (Isco Combiflash), ya que la cromatografía en columna convencional disminuía el rendimiento al 50% por descomposición del producto. Junto con este producto se pudo aislar también, un 15% del la cetimina **57** como consecuencia de la eliminación de HCN del aminonitrilo una vez adicionado el metilo.



Esquema 3.24

Como consecuencia de este excelente resultado y antes de probar la aplicabilidad de esta reacción a otros electrófilos, nos vimos en la obligación de optimizar la síntesis del producto de partida. Para ello y con la mentalidad de que nuestro objetivo no iba a ser la estereoselectividad de la reacción de hidrocianación ya que era indiferente en el proceso de cuaternización, sino la obtención del mayor rendimiento posible, intentamos provocar la hidrocianación de la imina correspondiente formándola “*in situ*” a partir del 2-*p*-tolisulfinilbenzaldehído **7** (Esquema 3.25). Así se puede obtener el α -bencilaminonitrilo **31** con un rendimiento del 95% para las dos etapas de reacción y con pureza suficiente a partir de los espectros de RMN para continuar con la siguiente etapa de reacción.



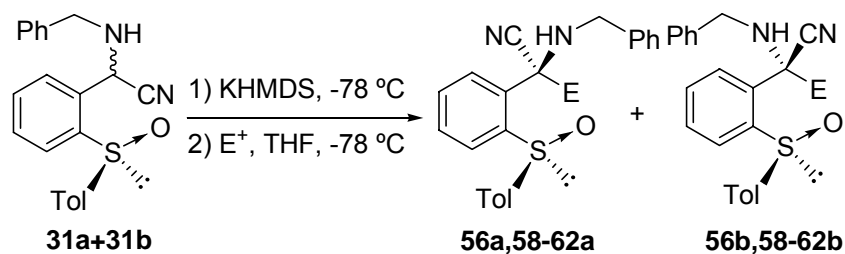
Esquema 3.25

Una vez optimizada la síntesis del sustrato de partida, repetimos la reacción de cuaternización empleando otros electrófilos como el triflato de etilo, bromuro de bencilo, bromuro de alilo, cloroformiato de metilo y 2-cloroacetato de etilo, así como el empleo de diferentes bases y aditivos capaces de coordinarse al contraión de la base utilizada para ver si este echo repercutía en el curso

⁵⁵ C. Kison, N. Meyer, T. Opatz *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5662.

estereoquímico de la reacción. Estos resultados se encuentran recogidos en la *Tabla 3.5*.

Tabla 3.5 Reacción de α -aminonitrilo **31a** + **31b** con diferentes electrófilos



| Entrada | Base (XHMDs) ^a | Electrófilo | Tiempo | Producto | r.d. ^b (Rto. %) |
|---------|------------------------------|---------------------------------------|--------|------------------|----------------------------|
| 1 | K | MeI | 1 h | 56a | >98 : <2 (81) |
| 2 | K/18-C-6 | MeI | 2 h | 56a | >98 : <2 |
| 3 | Li | MeI | 2 h | 56a | >98 : <2 |
| 4 | k | MeOTf | 30 min | 56a | >98 : <2 |
| 5 | K | EtOTf | 2 h | 58a | >98 : <2 (79) |
| 6 | K | PhCH ₂ Br | 2 h | 59a | >98 : <2 (77) |
| 7 | K | CH ₂ =CHCH ₂ Br | 2 h | 60a | >98 : <2 (82) |
| 8 | K | ClCO ₂ Me | 30 min | 61a | >98 : <2 (84) |
| 9 | K | ClCH ₂ CO ₂ Et | 1 h | 62a + 62b | 75 (66) : 25 (20) |
| 10 | K | BrCH ₂ CO ₂ Et | 1 h | 62a + 62b | 78 : 22 |
| 11 | Li | ClCH ₂ CO ₂ Et | 1 h | 62a + 62b | 75 : 25 |
| 12 | Li | BrCH ₂ CO ₂ Et | 1 h | 62a + 62b | 75 : 25 |

a) X = potasio o litio; b) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ^1H RMN.

El uso de KHMDS en combinación con el éter 18-corona-6, o el empleo de LiHMDS como base no produjeron ninguna alteración en la diastereoselectividad de la reacción dando un único diastereoisómero (*Tabla 3.5*, entradas 2-3). Los mismos resultados estereoquímicos se pudieron observar con el empleo de MeOTf como electrófilo con la ventaja que los tiempos de reacción disminuyen considerablemente (*Tabla 3.5*, entrada 4). En el resto de los electrófilos examinados, los resultados fueron igualmente extraordinarios dando un único diastereoisómero con rendimientos superiores al 77% (*Tabla 3.5*, entradas 5-8) y solo en el caso de la utilización del 2-cloroacetato de etilo la diastereoselectividad disminuyó al 50% (*Tabla 3.5*, entrada 9).

Intentos por mejorar estos excesos diastereoisoméricos, nos condujeron a examinar la influencia del grupo saliente utilizando el 2-bromoacetato de etilo y el empleo de otras bases como fue el LiHMDS, pero todos los ensayos realizados fueron infructuosos ya que dicha proporción permaneció prácticamente inalterada (*Tabla 3.5*, entradas 10-12). Este hecho nos hace pensar que los oxígenos del electrófilo podrían estar interviniendo en el proceso de acercamiento entre el nucleófilo y electrófilo⁵⁶.

En ninguna de las reacciones estudiadas se detectan los productos de eliminación de HCN, lo que indica la mayor estabilidad de estos sustratos en comparación con su análogo metilado **56**.

La asignación configuracional de los productos se realizó por difracción de rayos-x de derivado de etilo **58** que presenta una configuración absoluta [2*S*,(*S*)*S*]. Se asume que el resto de electrófilos seguirán el mismo camino estereoquímico. (*Figura 3.19*).

⁵⁶ Resultados pertenecientes a la memoria de investigación para optar al Diploma de Estudios Avanzados de Dña. Laura Moreno han demostrado que el uso de ésteres en esta reacción perjudican seriamente la estereoselectividad del proceso a diferencia de otros electrófilos.

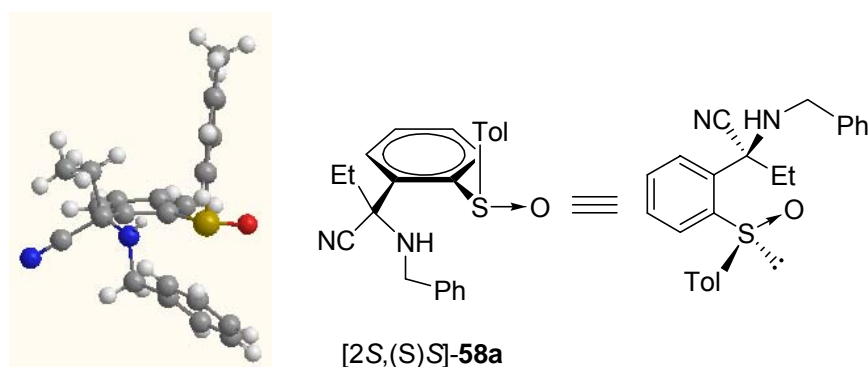


Figura 3.19

Una explicación a estos excelentes resultados nos hicieron pensar en la posibilidad de la existencias de una interacción de tipo “ π -stacking” entre los sustituyentes bencílico del nitrógeno y el anillo aromático que soporta tanto al grupo sulfinilo como al aminonitrilo, de tal forma que una de las caras de aproximación del electrófilo estuviera completamente bloqueada y nos permitiera explicar los excesos diastereoisoméricos superiores al 98% (Figura 3.20). Por tanto decidimos estudiar el efecto electrónico del sustituyente unido al átomo de nitrógeno para buscar alteraciones en esta posible interacción electrónica y ver sus consecuencias en la diastereoselectividad de la reacción.

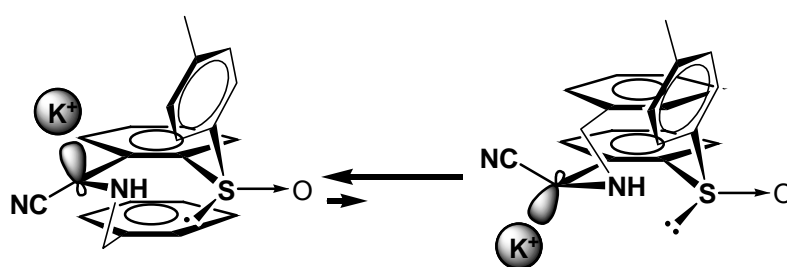
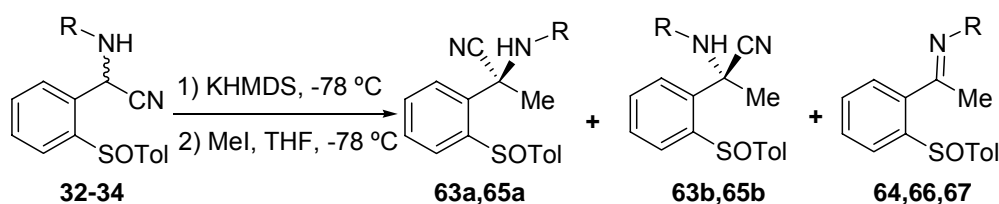


Figura 3.20

Con este objetivo, sintetizamos los aminonitrilos correspondientes a la sustitución en el nitrógeno de 4-CF₃-bencilamina **32**, 4-MeO-bencilamina **33** e isobutilamina **34**, de tal forma que uno de los sustituyentes del bencilo favorecería la interacción de anillos, el otro la desfavorecería y el sustituyente alquílico la inhibiría por completo. Los resultados en la reacción de cuaternización quedan recogidos en la *Tabla 3.6*.

Tabla 3.6 Reacción de α -aminonitrilo **32-34** con MeI



| Entrada | R | Tiempo | Producto | r.d. ^a (Rto. %) |
|---------|--|--------|------------------|----------------------------|
| 1 | 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ | 30 min | 63a + 63b | >98 : <2 (57) |
| 2 | 4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ | 30 min | 65a + 65b | >98 : <2 (56) |
| 3 | iBu | 1 h | - ^b | (57) ^b |

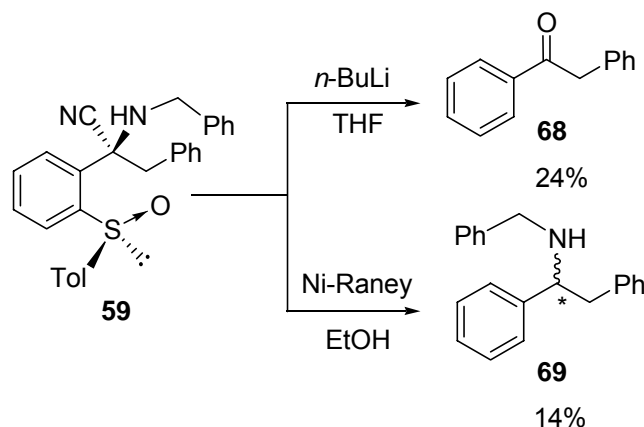
a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H-RMN; b) Producto de reacción detectado por espectroscopia de masas pero no pudo ser aislado.

Para los aminonitrilos derivados de 4-CF₃-bencilo **32** y 4-MeO-bencilo **33** (*Tabla 3.6*, entrada 1-2) solo se detecta un único diastereoisómero aunque con un rendimiento modesto probablemente a su purificación en cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria, y se vuelve a detectar la presencia de las cetimina **64** y **66** obtenida como resultado de la eliminación de HCN que llega a ser el único producto aislado en el caso del isobutilaminonitrilo **67** (*Tabla 3.6*, entrada 3), obteniéndose en un 57% de rendimiento. De estos datos podemos concluir que no hay indicios de un posible mecanismo que trascurra

Los resultados de hidrogenólisis del enlace C-S con níquel Raney y *n*-BuLi del derivado aminonitrilo bencílico **59**, que había mostrado mayor estabilidad química que su análogo metílico **56** (*Esquema 3.27*), fueron aun más sorprendentes ya que a pesar de las mezclas complejas de reacción que se formaban, en ningún caso se llegó a detectar la presencia del producto cetimínico proveniente de la eliminación de HCN, pero si el producto de hidrólisis de esta imina, la 1,2-difeniletanona desulfinilada **68**⁵⁷ con un rendimiento del 24% cuando se empleo *n*-BuLi para intentar su desulfinilación. Y cuando se empleó níquel Raney, se pudo aislar el producto **69**⁵⁸ con un rendimiento del 14%, como consecuencia de la ruptura del enlace C-S y C-CN. La medición del poder rotatorio de este compuesto [α]_D²⁰ -5.6 (*c* 0.4, CHCl₃) indica que es quiral pero no se encuentra descrito en la bibliografía en su forma enantiopura por lo que no podemos asegurar que la ruptura del enlace C-CN proceda sin racemización. Parecería más lógico que este producto provenga de la reducción de una cetimina formada previamente (*Esquema 3.26*) pero esta reacción lateral ya la habíamos observado en el caso de las cianhidrinas *O*-protegidas (*Esquema 3.16* y *3.18*) y estas no podrían pasar por un intermedio de tipo carbonilo ya que su oxígeno se encuentra protegido por lo que seguramente estén interviniendo procesos radicalícos. Estos datos indican una incompatibilidad evidente entre el grupo nitrilo y el níquel Raney y/o *n*-BuLi, por lo que nos vemos obligados a hidrolizar el grupo nitrilo si queremos desulfinilar los productos obtenidos.

⁵⁷ B. Xin, Y. Zhang, K. Cheng *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5725.

⁵⁸ A Heutling, F. Pohlki, S. Doye *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3059.

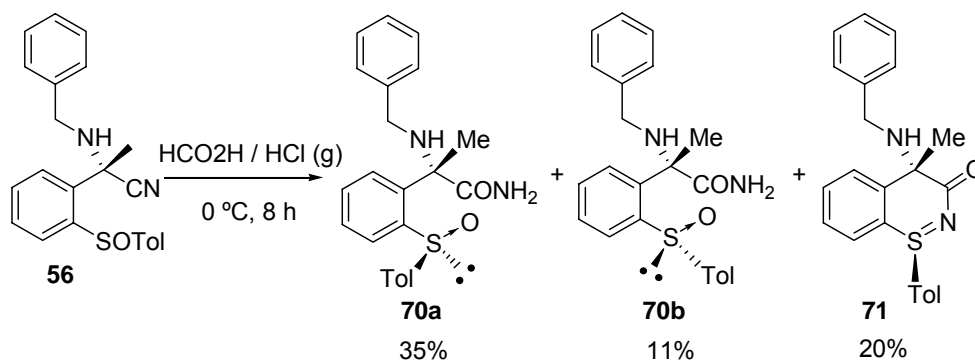


Esquema 3.27

La inestabilidad de los aminonitrilos terciarios se hace presente tanto en medios ácidos como básicos revirtiendo generalmente a la cetimina. Solo la utilización de medios ácidos fuertes evita esta reacción indeseada seguramente por protonación inmediata de la amina. Varias experiencias dentro del grupo de investigación habían encontrado que la combinación HBF_4/NaI conducía a la hidrólisis del grupo nitrilo a amida en condiciones suaves de reacción y gracias a la asistencia anquimérica⁵⁹ del grupo sulfinilo pero al aplicar estas condiciones de reacción a nuestros sustratos solo observamos descomposición total del producto de partida por lo que decidimos utilizar condiciones clásicas de hidrólisis de nitrilo. Al igual que ocurrió con el aminonitrilo **31** derivado de la 2-sulfinilbenzaldimina **24**, diferentes concentraciones de HCl no dieron ningún resultado en la hidrólisis del derivado metilado **57** y solo mediante el empleo de HCO_2H saturado de HCl(g) conseguimos transformación del producto de partida tras 8 h de reacción a 0 °C, obteniendo una mezcla de tres productos que

⁵⁹ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4569; b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 13.

corresponden al derivado **70a** proveniente de la hidrólisis del nitrilo a amida con un rendimiento del 35%, el derivado **70b** que consiste en la misma transformación que el anterior pero con epimerización en el sulfóxido y con un rendimiento del 11% y el derivado **71** (sulfoniliminas) con un rendimiento del 20% (*Esquema 3.28*).

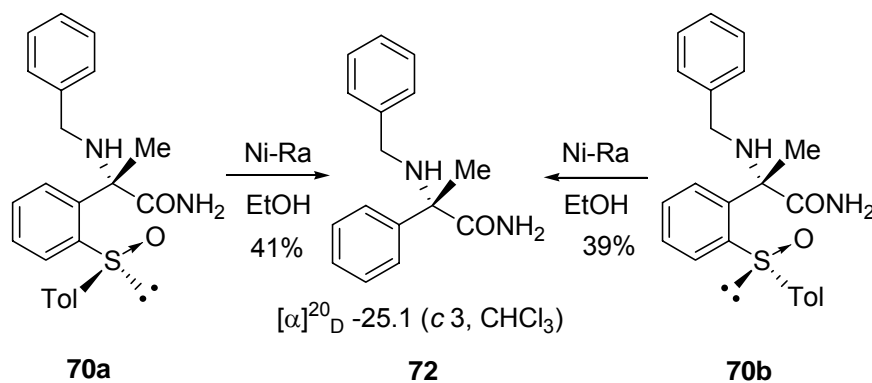


Esquema 3.28

Estas condiciones de reacción no consiguieron ser optimizadas por lo que decidimos abordar la siguiente etapa de reacción a partir de las sulfonilaminoamidas obtenidas **70a** y **70b**.

Una vez conseguida la hidrólisis del grupo nitrilo estudiaremos la reacción de desulfonilación mediante el empleo de níquel Raney. Así que, cuando sometemos los derivados α -aminoamidas **70a** y **70b** de forma independiente a una suspensión de níquel Raney, obtenemos un único producto desulfonilado **72** con un rendimiento moderado y cuyos valores del poder rotatorio son idénticos y del mismo signo, lo que demuestra la epimerización del grupo sulfonilo en la reacción de hidrólisis (*Esquema 3.29*). La pureza enantiomérica de este producto fue determinada por HPLC quiral. Para ello fue necesario realizar la síntesis de la α -aminoamida **72** en versión racémica por lo que se repitió la ruta sintética

planteada pero utilizando el aldehído (\pm)-7 como producto de partida. Así se pudo confirmar que no se producían procesos de epimerización en el carbono bencílico durante las etapas sintéticas realizadas hasta este momento.



Esquema 3.29

3.2.4 Curso estereoquímico de la reacción. Propuesta mecanística.

Aunque los aniones de cianhidrinas y α -aminonitrilos han sido ampliamente utilizados debido a su gran número de aplicaciones sintéticas, pocos estudios sobre la estructura de estos aniones han sido descritos en la bibliografía, de hecho no existe ninguna información respecto a los aniones de cianhidrinas y sobre aminonitrilos solo se pueden destacar los trabajos realizados por D. Enders⁶⁰.

En principio y sin tener en cuenta los estados de agregación de estos aniones, se podrían proponer tres estructuras posibles en cuento a la posición de

⁶⁰ D. Enders, J. Kirchhoff, P. Gerdes, D. Mannes, G. Raabe, J. Runsink, G. Boche, M. Marsch, H. Ahlbrecht, H. Sommer *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 63.

coordinación del metal (*Figura 3.21*) y que corresponderían a estructuras C-metalada **I**, N-metalada **II** y/o una coordinación bidentada C,N-metalada **III**.

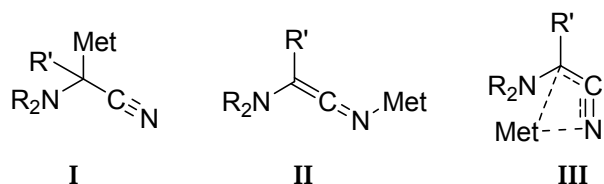


Figura 3.21

La determinación estructural mediante difracción de rayos-x del anión de litio de 2-fenil-2-pirrolidinacetonitrilo (*Figura 3.22*) permitió establecer su estructura como una especie dimérica N-metalada (*Figura 3.21, II*), pero haciendo un análisis mas exhaustivo de las distancias de enlaces, fue posible determinar un débil carácter de triple enlace C²-N³ y un alto carácter de doble enlace C¹-C² por lo que se puede concluir que en estado sólido el anión adopta una estructura de tipo cetenimina (*Figura 3.21, II*).

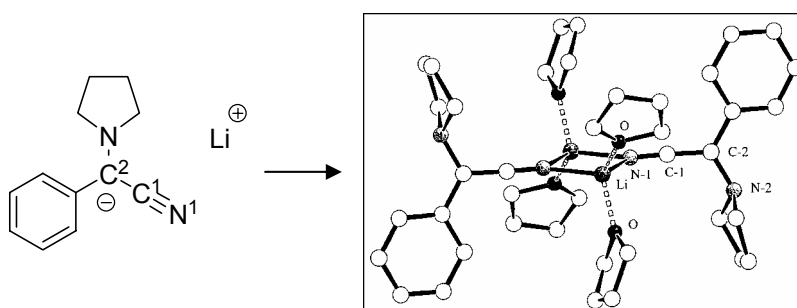


Figura 3.22

Estudios de resonancia magnética nuclear de ¹³C, ¹⁵N y ⁶Li, así como estudios de espectroscopia de IR también apoyan este tipo de estructura en

disolución con la única diferencia que se favorece la forma monomérica ante la dimérica.

En cuanto a nuestros sustratos, hay que tener en cuenta que la mayor densidad de carga estará localizada en el oxígeno sulfinílico ya que la carga del anión bencílico se encontrará deslocalizada entre el anillo aromático y el grupo nitrilo, por tanto, no podemos asumir directamente una estructura N-metalada ya que seguramente el oxígeno sulfinílico estará coordinándose al metal tanto en cianhidrinas como en aminonitrilos.

Para poder explicar los altos niveles de diastereoselectividad observados en estas reacciones es necesario asumir un curso estereoconvergente que envuelve la formación de un intermedio común para los aminonitrilos **31a** y **31b**. Este intermedio debe ser un carbanión bencílico con la carga negativa deslocalizado en principio entre el grupo nitrilo y el anillo aromático donde la conformación preferente deberá estar gobernada por efectos estéricos y electrónicos. Las fuertes repulsiones dipolares entre $S \rightarrow O$ y $C \equiv N$ deberán favorecer la conformación **A** de la *Figura 3.23* en la cual, ambos momentos dipolares se encuentran en direcciones opuestas. Por otro lado, los efectos estéricos determinarían la conformación **B** como predominante (*Figura 3.23*) debido al tamaño del grupo bencilamino con respecto al CN. Existiría otra posibilidad a tener en cuenta y que sería la formación de un enlace de hidrógeno entre el NH y el grupo sulfinilo que podría justificar la presencia del confórmero **C** (*Figura 3.23*).

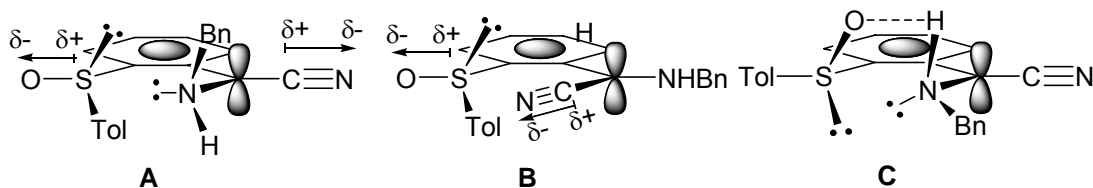


Figura 3.23

Ante esta situación nos planteamos una serie de cálculos teóricos⁶¹ acerca del posible mecanismo que interviene en la reacción de síntesis de los aminonitrilos terciarios, y que nos permitirán así comprender mejor la alta diastereoselectividad observada en esta reacción. Las estructuras de los posibles conformeros (Figura 3.24, 3.25 y 3.26) han sido realizados a nivel DFT (*density functional theory*) utilizando el funcional híbrido B3LYP⁶² con el programa GAUSSIAN 98⁶³,

The standard 6-31G(d)⁶⁴ basis set was used for all the atoms except iodine, for which the LANL2DZ basis set supplemented with a d function of exponent 0.289 was used.

⁶¹ Cálculos teóricos realizados por la Profesora Inés Alonso en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid.

⁶² a) A. D. Becke *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

⁶³ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. J. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, R. Komaromi, R. L. Gomperts, D. J. Martin, T. Fox, M. A. Keith, C. Y. Al-Laham, I. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andrés, C. González, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98*, Revision A.9, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

⁶⁴ (a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724. (b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257. (c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299.

Harmonic frequencies were calculated at the same level of theory to characterize the stationary points and to determine the zero-point energies (ZPE).

Con el fin de minimizar los tiempos de calculo, en las estructuras modelo **I**, **II**, y **III** (análogos a **A**, **B** y **C**), el metilo del grupo tolilo unido al átomo de azufre ha sido eliminado, mientras que el grupo bencilo unido al grupo amina ha sido sustituido por un metilo (*Figura 3.24*). También se ha estudiado la influencia que tiene la orientación del sustituyente metílico en el átomo de nitrógeno en el contenido energético del anión (*Figura 3.24, I y II*) manteniendo el par de electrones del nitrógeno orientado hacia el azufre. Otras estructuras estudiadas son aquella cuyo enlace N-H orienta hacia el átomo de azufre (*Figura 3.24, I'*) o en la misma disposición que el oxígeno sulfinilo con vistas a la posible formación de enlace de hidrógeno (*Figura 3.24, III*)

Figura 3.25 Structures and relative energies (kcal·mol⁻¹) of the presumably most stable conformations of benzylic carbanion. ZPE correction included. Selected bond distances (Å) and orbital interactions (kcal·mol⁻¹) evaluated by means of a second-order perturbational analysis of the Fock matrix on the NBO basis are also indicated.

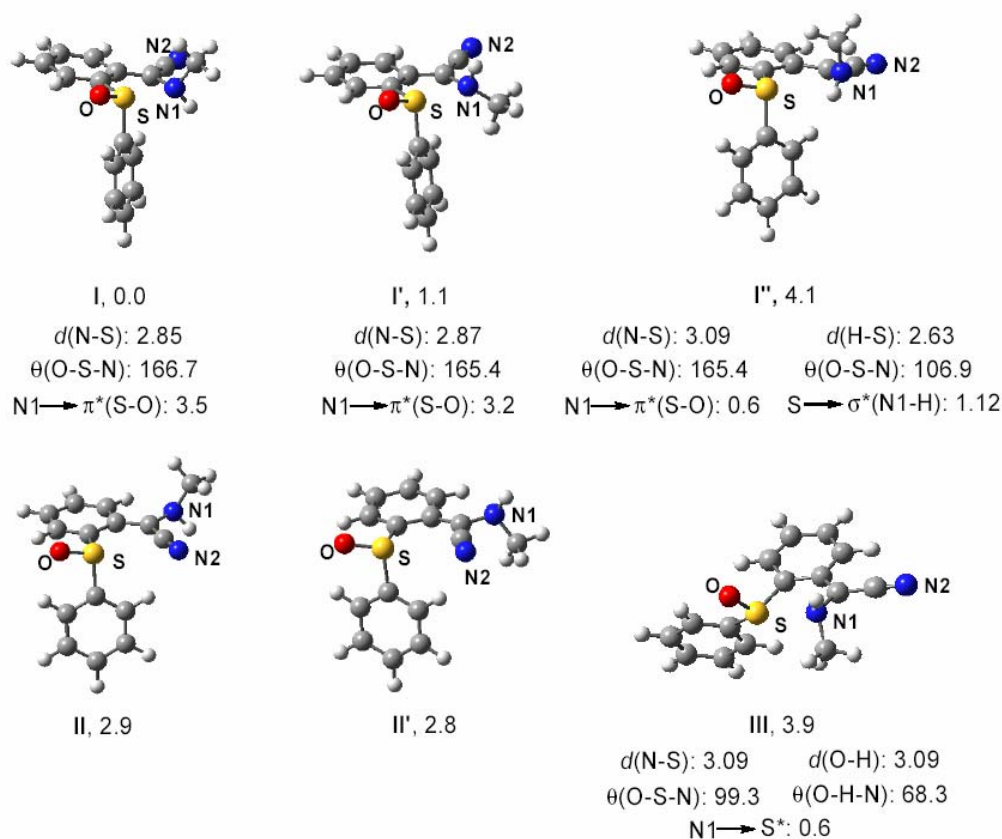


Figura 3.15

De acuerdo con estos cálculos, los r tamerros I y I' (Figura 3.25) parecen ser los más estables, lo que nos permite concluir que las repulsiones electrónicas de sus momentos dipolares controlaran la conformación de a especie cabani nica. Por otro lado y según las distancias entre N1 y S⁶⁵, y basado en el analisis NBO⁶⁶, existe una interacción estabilizante entre N1 y el grupo sulfinilo ($n^2 \rightarrow \pi^{*0}$) la cual puede contribuir a estabilizar estas conformaciones, de tal forma

⁶⁵ A. Bondi *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441 (radios de van der Waals ( ): H = 1.20; N = 1.55; S = 1.80; O = 1.52).

⁶⁶ Natural bond orbital method of Weinhold: A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.

que explica la mayor estabilidad de **I** respecto de **I'** (Figura 3.25) donde dicha interacción es mucho mas pequeña. Por lo tanto, el intermedio **I'** es bastante menos estable a pesar de que presenta un débil enlace de hidrogeno $S\cdots H-N$. En el caso del intermedio **III** (Figura 3.25), debido a la orientación de los grupos, no se puede formar el enlace de hidrogeno $SO\cdots H-N$ para compensar las repulsiones de los momentos dipolares y solo es posible una débil interacción $N-S$ ($n^2 \rightarrow d^0$). Como resultado, **III** es bastante menos estable que **I**. Finalmente la orientación del sustituyente en el átomo de nitrógeno no son significantes para la conformación **B** (Figura 3.25, **II** y **II'** tiene un contenido energético similar) pero si lo es para **A** (Figura 3.25, **I** es $1.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más estable que **I'**) como consecuencia de las repulsiones estéricas entre el grupo fenilo y metilo.

Otro punto interesante a estudiar es la distribución de carga sobre los diferentes átomos del anión ya que esto puede determinar la preferencia en la asociación del metal con el anión. Para las especies **I** y **I'**, la carga negativa del carbanión se encuentra deslocalizada y el nitrógeno soporta mayor carga negativa (-0.48 a.u.) que el carbono bencílico (-0.17 a -0.18 a.u.). Esto sugiere la preferencia del metal a asociarse al nitrógeno. Adicionalmente, el oxígeno sulfinilo también posee una elevada densidad de carga negativa como consecuencia de la naturaleza del enlace $S \rightarrow O$ (-0.99 a.u.). Se ha calculado la energía asociada a las especies **IV_C**, **IV_O** y **IV_N** (Figura 3.26) donde el metal se encuentra coordinado al átomo de nitrógeno, oxígeno y carbono respectivamente del conformero **I** (Figura 3.25) (especie más estable calculada anteriormente). Asimismo, se ha evaluado la estabilidad la estabilidad de la especie **V_C** (Figura 3.26) con el metal coordinándose tanto al carbanión como al oxígeno sulfinílico

ya que se encuentra descrito en la bibliografía como la especie más estable de carbaniones bencílicos menos deslocalizados⁶⁷.

Teniendo en cuenta que la estereoselectividad no es dependiente de la presencia del catión, en la estructuras modelo el contranión de Li⁺ ha sido utilizado debido a su mayor simplicidad en la coordinación. Dimetilamina que proviene de la base y éter etílico como disolvente son empleados como el resto de ligandos. Debido a la mayor densidad de carga negativa del oxígeno sulfinílico, estos cálculos revelan que **IV_o** (*Figura 3.26*) es la especie mas estable, seguido de **IV_N** (*Figura 3.26*) que también ha sido propuesta por otros autores a partir de estudios de RMN para carbaniones bencílicos en ausencia del grupo sulfinilo. Finalmente **IV_c** (*Figura 3.26*) es la especie menos estable debido a sus elevadas interacciones estéricas.

Figura 3.26 Structures and relative energies (kcal·mol⁻¹) of species with the metal associated to different atoms of benzylic carbanion. The energy corresponding to **V_c** has been evaluated as **V_c**+dimethylether-**IV_o**. ZPE correction included.

⁶⁷ J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, J. Aguirre *Chem. Eur. J.* **2007** (aceptada).

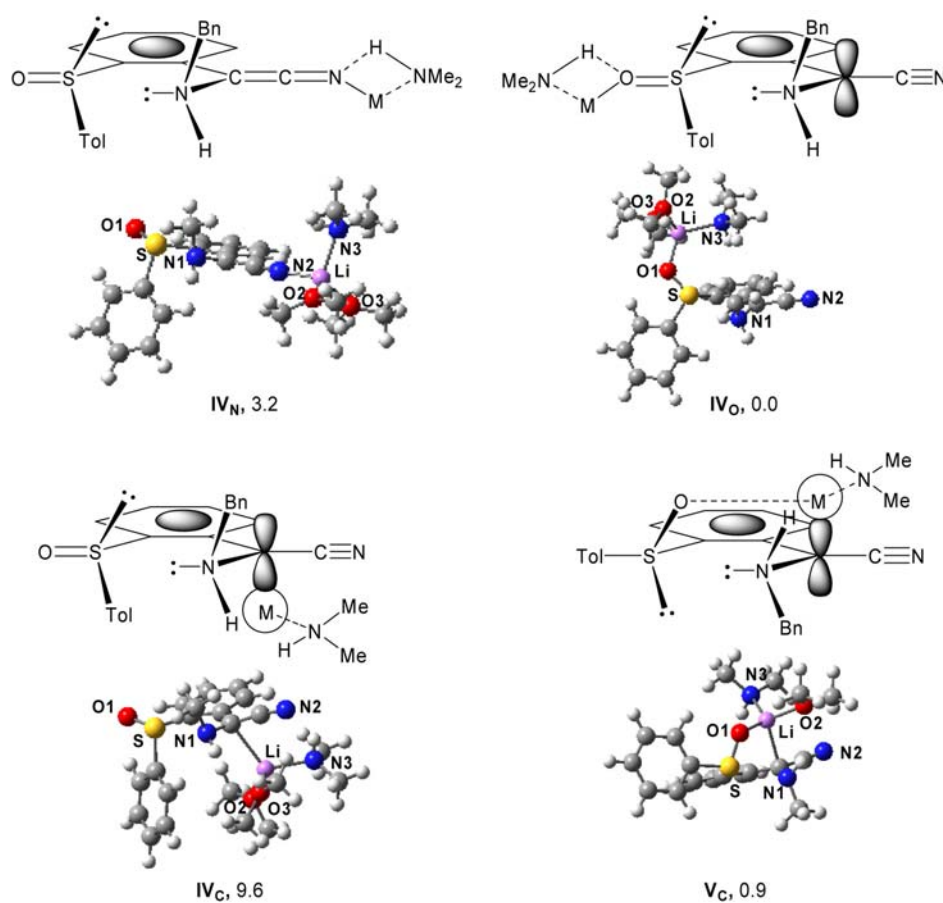


Figura 3.26

Viendo estas estructuras⁶⁸, IV_O y V_C (Figura 3.26) darían la misma diastereoselectividad ya que la cara inferior de ambas presenta el menor

⁶⁸ It is interesting to note that the distances between N1 and S in all these structures are smaller than the sum of their van der Waals radii¹⁹ (it is also the case for intermediates **I**, **II** and **III**, Figure 3), which could be a consequence of the stabilizing electronic interactions that have been found between the coplanar sulfur and nitrogen functions [IV_N: $d(\text{N-S})$: 2.86, $\text{N1} \rightarrow \pi^*(\text{S-O})$: 3.20; IV_O: $d(\text{N-S})$: 2.91, $\text{N1} \rightarrow \pi^*(\text{S-O})$: 2.82; V_C: $d(\text{N-S})$: 2.71, $\text{N1} \rightarrow \sigma^*(\text{S-C}_{\text{Tol}})$: 5.93].

impedimento estérico para la aproximación de un electrófilo. Sin embargo, el hecho de que la diastereoselectividad no depende de la presencia de éteres corona durante la reacción, sugiere que la coordinación al metal tendría lugar en posiciones alejadas del centro de reacción, lo que estaría de acuerdo con la evolución de la reacción a través de la especie **IVo** (*Figura 3.26*). Por lo tanto para entender la diastereoselectividad se podría hacer una simplificación adicional. La estereoselectividad podría determinarse por la diferencia en el contenido energético entre los estados de transición con estructuras similares a la indicadas en al *Figura 3.17* como **TSI** y **TSI'**. Estas estructuras resultan de la aproximación del electrófilo (se empleo como modelo MeI) por la cara menos impedida estéricamente de la conformación mas estable del carbanión bencílico **A** (*Figura 3.24*), se ha considerado igualmente el ataque de los confórmeros **I** y **I'** (*Figura 3.25*) ya que ambos mostraban muy bajas diferencias energéticas. Como podemos ver en la *Figura 3.27*, **TSI** daría el compuesto de configuración [2*S*,(*S*)*S*] que a su vez es mas estable que **TSI'** que daría la configuración [2*R*,(*S*)*S*] con 1.4 kcal·mol⁻¹. Esta diferencia en el contenido energético a -78 °C predice un radio diastereoisomérico 97:3, lo que concuerda perfectamente con los resultados experimentales. Las interacciones estéricas entre los grupos localizados en la cara inferior debe ser mayores en **TSI'** que en **TSI** (*Figura 3.27*) de acuerdo a las distancias entre los átomos de carbono de CH₃NH o CH₃I y el mas cercano carbono del grupo fenilo. Este hecho fuerza al grupo fenilo a adoptar una conformación diferente in **TSI'** con respecto a la situación de **TSI** (comparando los ángulos diedros) lo que conlleva una perdida del enlace de hidrógeno estabilizante entre el H4 y N1. Puede esperarse que la presencia del grupo bencilo en el nitrógeno, en lugar del metilo empleado en los cálculos, provoque diferencia energéticas superiores a 1.4 kcal·mol⁻¹ entre **TSI** y **TSI'** (*Figura 3.27*).

Desde un punto de vista estérico, estos resultados sugieren que la influencia del grupo bencilo unido al nitrógeno y cuya disposición estará determinada por el grupo sulfinilo es determinante en la estereoselectividad de la reacción

Figura 3.27 Structures and relative energies (kcal·mol⁻¹) of plausible transition states involved in the reaction of benzylic carbanions with MeI. ZPE correction is included. Free energy correction calculated at -78 °C is indicated in brackets. Selected bond distances (Å), dihedral angles (°) and orbital interactions (kcal·mol⁻¹) evaluated by means of a second-order perturbational analysis of the Fock matrix on the NBO basis are also indicated.

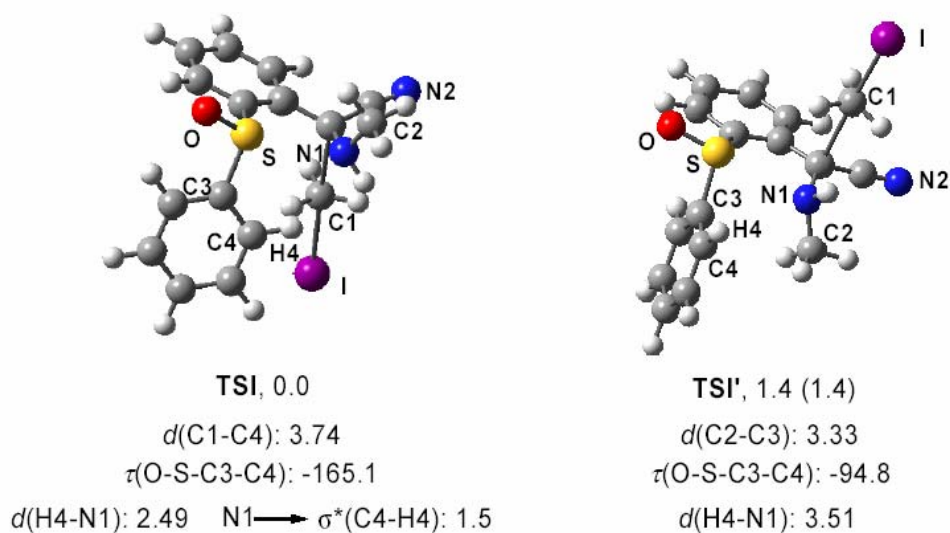


Figura 3.27

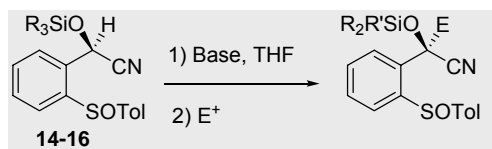
Como conclusión a esta parte de la memoria podemos decir que aunque en la reacción de hidrocianación de diferentes iminas el grupo sulfinilo demuestra ser muy eficaz en el control de la estereoselectividad, la posterior reacción de los productos hidrocianados

As a conclusion, we have demonstrated that reactions of compounds **2** with hydrocyanating reagents yielding mixtures of α -amino phenylacetonitrile derivatives are moderately stereoselective, but the reaction of the hydrocyanated mixtures with alkylating or acylating reagents in the presence of KHMDS takes place in a completely stereoselective way only yielding compounds with configuration *S* at benzylic carbon, thus allowing the synthesis of enantiomerically pure α -substituted α -amino phenylacetonitriles. DFT calculations support that the efficient stereoselectivity control exerted by the sulfinyl group is mainly related to its electrostatic interactions with the cyano group governing the conformational preferences of the benzylic anion intermediate.

3.3 PARTE EXPERIMENTAL

3.3.1 Síntesis de cianhidrinas terciarias a partir de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil](sililoxi)acetonitrilo **14-16**. Procedimiento general.

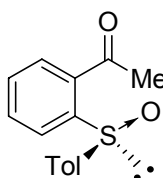
Sobre una disolución de 1 mmol de sililoxiacetonitrilo (**14-16**) en THF (10 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en atmósfera de argón se adicionan lentamente 2.6 ml (1.3 mmol) de KHMDS (0.5M en tolueno). La mezcla resultante se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. A continuación se adicionan 4 mmol del correspondiente reactivo electrofílico. La reacción se monitoriza por cromatografía en placa fina y tras desaparición del sustrato, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (5 ml). Las fases se separan y la acuosa se extrae con éter dietílico ($3 \times 5\text{ ml}$). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. Los productos obtenidos se purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso. El mismo procedimiento es aplicable cuando se emplean las bases LiHMDS, NaHMDS, LDA y *n*-BuLi (*Esquema 3.30*).



Esquema 3.30

3.3.1.1 Productos obtenidos en la reacción del anión de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil](sililoxi)acetonitrilo 14-16.

(*S*)-1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]etanona (20).

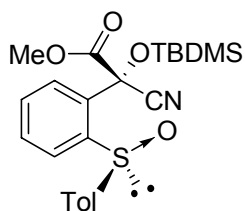


Producto resultante de la reacción de la cianhidrina O-TMS protegida **14** con yodometano como reactivo electrofílico. La reacción se agita a -78 °C durante 2 h. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento: 34%. Los datos físicos y espectroscópicos de **20** aparecen recogidos en el apartado 2.3.1.6, capítulo 2 de la presente Memoria.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}(ciano)[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetato de metilo (**43a** + **43b**).

Se emplea la cianhidrina O-TBDMS protegida **15** como producto de partida y cloroformiato de metilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita a -78 °C durante 2 h. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **43a** + **43b** 89:11, que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6).

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**43a**. Rendimiento: 75% (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -142.5$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (película): 2271, 1764, 1216, 756 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.94-7.90 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.44 y 7.26 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 0.91 [s, 9H, (CH₃)₃C], 0.41 (s, 3H, CH₃Si), 0.33 (s, 3H, CH₃Si) ppm.

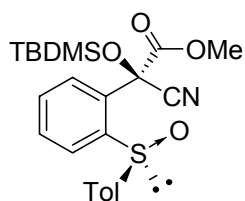
^{13}C RMN: δ 168.0 (CO), 144.6, 141.5, 141.2, 135.8, 131.7, 131.2, 129.8 (2C), 129.0, 126.8, 125.8 (2C), 117.8 (CN), 75.0 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 54.9 (OCH₃), 25.6 [3C, ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃C], 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.6 [(CH₃)₃C], -3.8 (CH₃Si), -4.3 (CH₃Si) ppm.

EM (FAB+) m/z 444 [M+H]⁺ (100), 386 (68), 227 (21).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₃H₃₀NO₄SSi: 444.1664; encontrado: 444.1678.

Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₉NO₄SSi: C, 62.27; H, 6.59; N, 3.16; S, 7.23; encontrado: C, 62.00; H, 6.47; N, 3.17; S, 7.21.

Diastereoisómero [2*R*,(S)*S*]-**43b**. Rendimiento: 7% (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -141.1$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (película): 2271, 1767, 1229, 756 cm⁻¹.

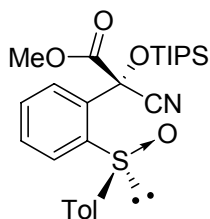
^1H RMN: δ 7.90-7.94 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.41 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃C], 0.42 (s, 3H, CH₃Si), 0.36 (s, 3H, CH₃Si) ppm.

^{13}C RMN: δ 168.4 (CO), 145.0, 142.4, 140.9, 135.5, 131.7, 131.4, 129.7 (2C), 129.0, 127.2, 125.7 (2C), 117.5 (CN), 77.2 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 54.6 (OCH₃), 25.7 [3C, ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃C], 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.7 [(CH₃)₃C], -3.6 (CH₃Si), -3.8 (CH₃Si) ppm.

EM (FAB+) m/z 444 [M+H]⁺ (100), 386 (59), 227 (18).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₃H₃₀NO₄SSi: 444.1664; encontrado: 444.1679.

[2*S*,(S)*S*]-ciano[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil][(triisopropilsilil)oxi]acetato de metilo (44a).



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustrato y cloroformiato de metilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 30 min. Se obtiene un

único diastereoisómero **44a**, que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:4). Rendimiento: 85% (sólido blanco).

P.f. 101-102 °C (AcOEt-hexano).

[α]²⁰_D -132.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2271, 1773, 1463, 1255, 756 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.01-7.98 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.55-1.41 [m, 3H, 3 × CH(CH₃)₂], 1.17 (d, *J* 7.5 Hz, 9H, 3 × CH₃CH), 1.15 (d, *J* 7.5 Hz, 9H, 3 × CH₃CH) ppm.

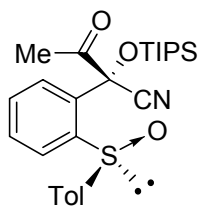
¹³C RMN: δ 166.9 (CO), 144.6, 141.3, 141.2, 136.2, 131.6, 131.2, 129.8 (2C), 129.2, 127.0, 125.8 (2C), 117.8 (CN), 74.8 (CCN), 54.2 (OCH₃), 21.3 (CH₃C₆H₄), 18.0 (3C, 3 × CH₃CH), 17.9 (3C, 3 × CH₃CH), 12.9 [3C, 3 × CH(CH₃)₂] ppm.

EM (FAB+) *m/z* 486 [M+H]⁺ (80), 442 (100), 227 (28).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₆H₃₆NO₄SSi: 486.2134; encontrado: 486.2147.

Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₅NO₄SSi: C, 64.29; H, 7.26; N, 2.88; S, 6.60; encontrado: C, 64.21; H, 7.10; N, 2.86; S, 6.53.

[2*S*,(*S*)*S*]-3-Oxo-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]butanonitrilo (45a**).**



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustrato y cloruro de acetilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 30 min. Se obtiene un único diastereoisómero **45a**,

que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6). Rendimiento: 83% (sólido blanco).

P.f. 138-140 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -70.8$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2271, 1735, 1449, 1142, 756 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.95 (dd, J 1.7 y 6.0 Hz, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.45 y 7.26 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.50 (s, 3H, COCH_3), 2.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.53-1.28 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.09 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.07 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 200.5 (CO), 144.9, 141.2, 140.7, 136.8, 131.8, 131.5, 130.1, 129.8 (2C), 127.7, 125.3 (2C), 117.4 (CN), 80.2 (CCN), 24.4 (COCH_3), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.0 [6C, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 13.0 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 426 (77), 227 (61).

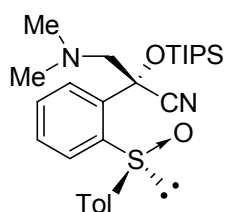
EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{SSi}$: 470.2185; encontrado: 470.2170.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SSi}$: C, 66.48; H, 7.51; N, 2.98; S, 6.83; encontrado: C, 66.47; H, 7.36; N, 3.01; S, 6.78.

[2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-3-(Dimetilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-[(trisiopropilsilil)oxil]propanonitrilo (46a** + **46b**).**

Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustrato y yoduro de dimetilmetilidenamonio (sal de Eschenmoser) como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 min. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **46a** + **46b** en proporción 70:30, que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6).

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**46a**. Rendimiento: 59% (sólido blanco).



P.f. $94-96^\circ\text{C}$ (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -155.8$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2271, 1464, 1107, 756 cm^{-1} .

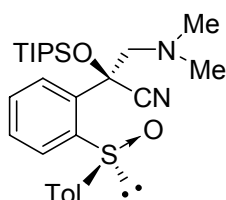
^1H RMN: δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.63 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.52-7.48 (m, 2H), 3.31 y 2.71 (sistema AB, J 13.7 Hz, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.27 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 1.57-1.42 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.18 (d, J 7.1 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.15 (d, J 7.1 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 146.0, 143.3, 140.5, 138.3, 130.8, 130.2, 129.7 (2C), 128.5, 126.0, 125.5 (2C), 122.4 (CN), 77.2 (CCN), 71.6 (CH_2), 46.7 [2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.3 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 18.2 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 13.0 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$: C, 66.90; H, 8.32; N, 5.78; S, 6.61; encontrado: C, 66.80; H, 8.10; N, 5.63; S, 6.51.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.3

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**46b**. Rendimiento: 21% (sólido blanco).



P.f. 71-73 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -106.9 (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2271, 1464, 1107, 756 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.46 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.26 y 3.16 (sistema AB, J 13.7 Hz, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.27 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 1.36-1.23 [m, 3H, $3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.11 (d, J 7.1 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.08 (d, J 7.1 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.3, 142.3, 140.9, 138.7, 131.1, 130.3, 129.5 (2C), 128.9, 127.9, 126.6 (2C), 120.9 (CN), 76.6 (CCN), 71.1 (CH_2), 46.9 [2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.3 [6C, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 13.1 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (23), 227 (8).

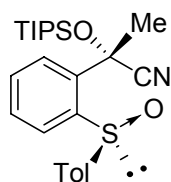
EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$: 485.2652; encontrado: 485.2650.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$: C, 66.90; H, 8.32; N, 5.78; S, 6.61; encontrado: C, 66.82; H, 8.21; N, 5.63; S, 6.48.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]propano nitrilo (47a** + **47b**).**

Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustrato y trifluorometilsulfonato de metilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 h. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **47a** + **47b** en proporción 70:30 que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6).

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**47a**. Rendimiento: 62% (sólido blanco).



P.f. 122-123 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -125.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2271, 1462, 1116, 756 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.90-7.87 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.55 y 7.31 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.54 (dd, *J* 2.0 y 5.2, 1H), 7.51 (dd, *J* 1.6 y 4.8, 1H), 7.31 (d, *J* 7.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.16 (s, 3H, CH₃CCN), 1.53-1.41 [m, 3H, 3 × CH(CH₃)₂], 1.19 (d, *J* 7.3 Hz, 9H, 3 × CH₃CH), 1.18 (d, *J* 7.3 Hz, 9H, 3 × CH₃CH) ppm.

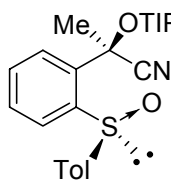
¹³C RMN: δ 143.6, 141.4, 141.2, 141.1, 131.7, 130.4, 129.9 (2C), 129.3, 125.6 (2C), 125.1, 122.3 (CN), 70.6 (CCN), 33.7 (CH₃CCN), 21.3 (CH₃C₆H₄), 18.2 [6C, 3 × (CH₃)₂CH], 13.0 [3C, 3 × CH(CH₃)₂] ppm.

EM (FAB+) *m/z* 442 [M+H]⁺ (58), 398 (100), 268 (73).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₅H₃₆NO₂SSi: 442.2236; encontrado: 442.2237.

Análisis elemental calculado para C₂₅H₃₅NO₂SSi: C, 67.98; H, 7.99; N, 3.17; S, 7.26; encontrado: C, 67.55; H, 7.76; N, 3.16; S, 7.19.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**47b**. Rendimiento: 17% (sólido blanco).



P.f. 75-76 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -136.9$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2271, 1463, 1114, 756 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.85-7.82 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.51 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.16 (s, 3H, CH_3CCN), 1.39-1.27 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.14 (d, J 7.3 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.12 (d, J 7.3 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.4, 142.1, 141.0, 140.7, 131.5, 130.5, 129.7 (2C), 129.5, 126.0 (2C), 125.2, 121.6 (CN), 70.7 (CCN), 32.3 (CH_3CCN), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.2 [6C, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 13.2 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (88), 398 (100), 268 (82).

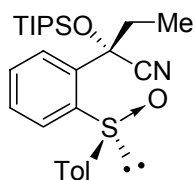
EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{SSi}$: 442.2236; encontrado: 442.2231.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.4

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]butano nitrilo (48a + 48b).

Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustrato y trifluorometilsulfonato de etilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **48a** + **48b** en proporción 70:30, que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6).

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**48a**. Rendimiento: 61% (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -149.6$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 2271, 1463, 1215, 755 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.54 y 7.31 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.58 [dq, J 7.4 y 14.0 Hz, 1H,

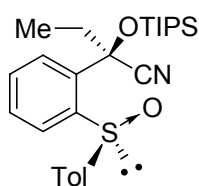
$\text{CH}(\text{H})$], 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.36 [dq, J 7.4 y 14.0 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})$], 1.53-1.41 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.15 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.14 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 0.91 (t, J 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm

^{13}C RMN: δ 143.9, 141.9, 141.1, 138.9, 131.1, 130.4, 129.9 (2C), 129.5, 126.9, 125.5 (2C), 121.4 (CN), 75.3 ($\text{C}(\text{CN})$), 38.9 (CH_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.2 [6C , $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 13.0 [3C , $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 8.2 (CH_2CH_3) ppm.

EM (FAB+) m/z 456 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (36), 412 (100), 282 (78).

EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{SSi}$: 456.2393; encontrado: 456.2404.

Diastereoisómero [$2R,(\text{S})\text{S}$]-**48b**. Rendimiento: 21% (aceite incoloro).



$[\alpha]_D^{20}$ -79.6 (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 2271, 1463, 1215, 758 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.84-7.79 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.50 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.28 (d, J 7.9 Hz, 2H), 2.56 [dq,

J 7.3 y 14.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})$], 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.33 [dq, J 7.3 y 14.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})$], 1.39-1.27 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.13 (d, J 7.3 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.10 (d, J 7.3 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 0.88 (t, J 7.3 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.4, 142.0, 141.2, 138.8, 131.2, 130.3, 129.7 (2C), 129.3, 127.5, 126.5 (2C), 120.7 (CN), 75.8 ($\text{C}(\text{CN})$), 38.5 (CH_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.3 [6C , $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 13.0 [3C , $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 8.4 (CH_2CH_3) ppm.

EM (FAB+) m/z 456 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (80), 412 (76), 282 (100).

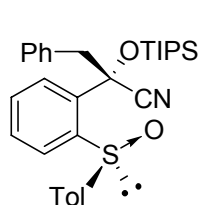
EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{SSi}$: 456.2393; encontrado: 456.2397.

[$2S,(\text{S})\text{S}$] y [$2R,(\text{S})\text{S}$]-3-Fenil-2-[2-(p -tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]propanonitrilo (49a** + **49b**).**

Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo

electrofílico. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **49a** + **49b** en proporción 70:30, que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente acetona-hexano (1:10).

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**49a**. Rendimiento: 61% (sólido blanco).



P.f. $95-96\text{ }^{\circ}\text{C}$ (acetona-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -142.9$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2234, 1465, 1103, 757 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.98-7.95 (m, 1H), 7.67 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 2H), 3.64 y 3.45 (sistema AB, J 13.4 Hz, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 1.56-1.43 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.11 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.08 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

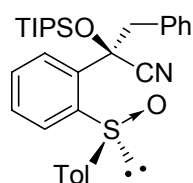
^{13}C RMN: δ 143.6, 141.7, 141.4, 138.8, 132.8, 131.1 (2C), 130.8 (2C), 130.5, 130.0, 128.6, 127.9 (2C), 127.5, 127.0, 126.0 (2C), 121.2 (CN), 76.3 (CCN), 51.2 (CH_2), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.3 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 18.2 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 13.0 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97), 474 (100), 344 (71).

EMAR calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{SSi}$: 518.2549; encontrado: 518.2552.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.5

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**49b**. Rendimiento: 5% (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -93.5$ (c 0.75, CHCl_3).

IR (película): 2234, 1465, 1103, 757 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.91-7.86 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.48 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 2H), 3.64 y 3.41 (sistema AB, J 13.3 Hz, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H,

$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.34-1.16 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.03 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.02 (d, J 7.4 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.4, 141.7, 141.5, 138.8, 132.9, 130.8, 130.3 (3C), 129.8, 128.6 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 120.2 (CN), 77.2 (CCN), 51.1 (CH_2), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.4 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 18.3 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 13.1 [3C , $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

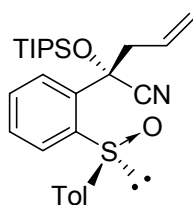
EM (FAB+) m/z 518 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (89), 474 (80), 344 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{SSi}$: 518.2549; encontrado: 518.2568.

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]-4-pentenitrilo (50a + 50b).

Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** como sustarto y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **50a** + **50b** en proporción 85:15, que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:8).

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**50a**. Rendimiento: 78% (aceite incoloro).



$[\alpha]_D^{20}$ -132.2 (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 2271, 1643, 1463, 1108, 757 cm^{-1} .

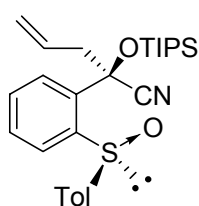
^1H RMN: δ 7.90-7.87 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.55 y 7.31 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.53-7.50 (m, 2H), 5.66-5.52 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.14 [dd, J 1.3 y 9.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}(\text{H})$], 5.10 [dd, J 1.3 y 19.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}(\text{H})$], 3.20 [dd, J 7.6 y 14.1 Hz, 1H, $\text{C}-\text{CH}(\text{H})$], 2.99 [dd, J 7.6 y 14.1 Hz, 1H, $\text{C}-\text{CH}(\text{H})$], 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 1.57-1.42 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.15 (d, J 7.6 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1.14 (d, J 7.6 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.7, 141.7, 141.2, 138.7, 131.1 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 130.4, 129.9 (2C), 129.4, 129.2, 126.9, 125.7 (2C), 121.5 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 121.0 (CN), 74.6 (C), 49.7 ($\text{C}\underline{\text{CH}}_2$), 21.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.2 [6C, $3 \times (\underline{\text{CH}}_3)_2\text{CH}$], 12.9 [3C, $3 \times \underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (37), 424 (100), 294 (48), 227 (31).

EMAR calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{SSi}$: 468.2393; encontrado: 468.2378.

Diastereoisómero [2*R*,(S)*S*]-**50b**. Rendimiento: 9% (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -55.5$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 2271, 1643, 1463, 1108, 757 cm^{-1} ;

^1H RMN: δ 7.93-7.90 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.45 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.29 (d, J 8.3

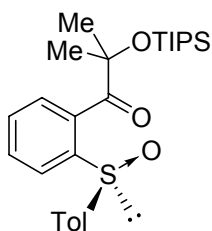
Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 5.10 [dd, J 1.6 y 10.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}(\text{H})$], 5.03 [dd, J 1.9 y 17.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}(\text{H})$], 3.19 [dd, J 6.7 y 13.8 Hz, 1H, $\text{C}-\underline{\text{CH}}(\text{H})$], 2.95 [dd, J 6.7 y 13.8 Hz, 1H, $\text{C}-\underline{\text{CH}}(\text{H})$], 2.42 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$) 1.38-1.28 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.12 (d, J 7.5 Hz, 9H, $3 \times \underline{\text{CH}}_3\text{CH}$), 1.09 (d, J 7.5 Hz, 9H, $3 \times \underline{\text{CH}}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.2, 141.9, 141.4, 138.8, 131.2 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 130.4, 129.7 (2C), 129.6, 128.9, 127.4, 126.6 (2C), 121.3 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 120.3 (CN), 75.0 ($\underline{\text{CCN}}$), 49.4 ($\text{C}\underline{\text{CH}}_2$), 21.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.3 [6C, $3 \times (\underline{\text{CH}}_3)_2\text{CH}$], 13.1 [3C, $3 \times \underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (76), 424 (75), 294 (68), 227 (33).

EMAR calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{SSi}$: 468.2393; encontrado: 468.2397.

(S)-2-Metil-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]-1-propanona (**51**).



Se obtiene por reacción de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de cianhidrinas O-TIPS protegidas **16a** + **16b** con acetona como reactivo electrofílico en las condiciones descritas para la cuaternización de cianhidrinas. La mezcla de reacción se agita a

-78 °C durante 10 min. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:6). Rendimiento: > 98% (sólido blanco).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -47.5$ (c 0.7, CHCl_3).

IR (KBr): 1678, 1187, 1049, 750 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.44 (dd, J 1.2 y 2.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J 1.4 y 3.0 Hz, 1H), 7.73 (dt, J 1.3 y 7.3 Hz, 1H), 7.63 y 7.19 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.47 (dt, J 1.1 y 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.62 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1.53 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1.10-0.93 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.98-0.93 [m, 18H, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$] ppm.

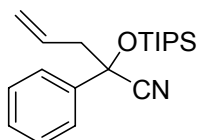
^{13}C RMN: δ 202.9 (CO), 149.0, 143.6, 140.7, 133.0, 132.6, 131.3, 129.4 (2C), 129.0, 126.4 (2C), 125.1, 80.0 (C-C=O), 28.8 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 28.6 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 21.2 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.1 [6C, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 13.4 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (ESI+) m/z 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{SSi}$: 459.2307; encontrado: 459.2311.

3.3.1.2 Reacción de desulfonilación de cianhidrinas terciarias.

2-Fenil-2-[(triisopropilsilil)oxi]-4-pentenitrilo (52).



Sobre una disolución de 33.6 mg (0.076 mmol) de **50a** + **50b** en THF anhidro (1 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 0.152 ml (0.228 mmol) de *t*-BuLi (1.5M en pentano) y se agita a esta temperatura durante 10 min. A continuación la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Las fases se separa y la acuosa se extrae con éter dietílico (3×2 ml). Los extractos orgánicos se reúnen

y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano. Rendimiento: 25% (aceite incoloro).

IR (película): 2947, 2868, 2254, 909, 743 cm^{-1} .

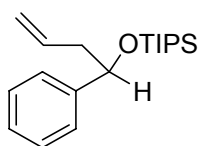
^1H RMN: δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 5.74-5.56 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17-5.04 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.85 [dd, J 7.3 y 13.4 Hz, 1H, $\text{CCH}(\text{H})$], 2.71 [dd, J 7.3 y 13.5 Hz, 1H, $\text{CCH}(\text{H})$], 1.29-1.15 [m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.04 (d, J 7.1 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 0.99 (d, J 6.9 Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 140.5, 130.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.7, 128.3 (2C), 125.3 (2C), 120.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.5 (CN), 75.3 (CCN), 50.9 (CCH_2), 18.1 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 18.0 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 12.6 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (76), 424 (75), 294 (68), 227 (33).

EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NOSi}$: 330.2393; encontrado: 330.2397.

Triisopropil[(1-fenilbuten-3-il)oxi]silano (53).



Se obtiene por reacción de **50a** + **50b** en THF enfriado a -78°C en atmósfera de argón con 3 equivalentes de *t*-BuLi (1.5M en pentano) durante 10 min. El producto se purifica por

cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:300). Rendimiento: 32% (aceite incoloro).

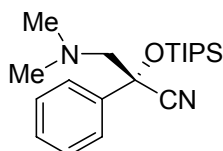
^1H RMN: δ 7.72-7.63 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.46-7.28 (m, 2H), 5.81-5.64 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26-5.17 (t, J 5.8 Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$), 4.98 [dt, J 1.1 y 10.1 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})=\text{CH}$], 4.90 [dd, J 1.3 y 16.8 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})=\text{CH}$], 2.67-2.49 (m, 2H, CHCH_2), 1.13-0.93 [m, 21H, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$] ppm.

^{13}C RMN: δ 140.5, 130.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.7, 128.3 (2C), 125.3 (2C), 120.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.5 (CN), 75.3 (CH-O), 50.9 (CH_2CH), 18.1 (3C, $6 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 18.0 (3C, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 12.6 [3C, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$] ppm.

EM (FAB+) m/z 305 $[M+H]^+$ (76), 424 (75), 294 (68), 227 (33).

EMAR calculado para $C_{19}H_{33}OSi$: 305.2393; encontrado: 305.2397.

(R)-3-(Dimetilamino)-2-fenil-2-[(triisopropylsilyl)oxi]propanonitrilo (54).



Se obtiene por reacción de 20 mg (0.04 mmol) de [2*R*,(*S*)]-**46a** en THF anhidro (0.5 ml), enfriada a -98 °C en atmósfera de argón, tras adición de 0.053 ml (0.08 mmol) de *t*-BuLi (1.5M en pentano) y sagitación durante 10 min. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:50). Rendimiento: 59% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D$ -6.7 (*c* 0.15, $CHCl_3$).

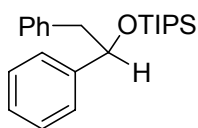
1H RMN: δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 2.96 y 2.67 (sistema AB, *J* 13.2 Hz, 2H, NCH_2), 2.20 [s, 6H, $N(CH_3)_2$], 1.28-1.15 [m, 3H, $3 \times CH(CH_3)_2$], 1.04 (d, *J* 7.1 Hz, 9H, $3 \times CH_3CH$), 0.98 (d, *J* 6.9 Hz, 9H, $3 \times CH_3CH$) ppm.

^{13}C RMN: δ 140.0, 128.7, 128.2 (2C), 125.8 (2C), 121.0 (CN), 76.4 (C), 72.3 (CH_2), 47.2 (2C, $2 \times NCH_3$), 18.1 (3C, $3 \times CH_3CH$), 18.0 (3C, $3 \times CH_3CH$), 12.6 (3C, $3 \times CH$) ppm.

EM (FAB+) m/z 361 $[M+H]^+$ (76), 424 (75), 294 (68), 227 (33).

EMAR calculado para $C_{20}H_{34}N_2OSi$: 361.2393; encontrado: 361.2397.

(1,2-Difeniletoxi)(triisopropil)silano (55).



Sobre una disolución de 30 mg (0.061 mmol) de [2*R*,(*S*)]-**49a** en THF anhidro (1 ml) se adiciona una suspensión de níquel-Raney en EtOH y la reacción se agita durante 2 h a temperatura

ambiente. A continuación se filtra sobre Celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano. Rendimiento: 29% (aceite incoloro).

^1H RMN: δ 7.24-7.11 (m, 8H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.91 (m, 1H, CH-O), 3.07 [dd, J 6.0, 13.1 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})$], 2.91 [dd, J 6.9 y 13.4 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})$], 0.95-0.89 [m, 21H, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$] ppm.

^{13}C RMN: δ 144.8, 138.1, 130.0 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 126.9, 126.3 (2C), 126.0, 80.0 (C), 76.7 (CH-O), 48.3 (CH_2), 17.9 (3C, $3 \times \underline{\text{CH}}_3\text{CH}$), 17.8 (3C, $3 \times \underline{\text{CH}}_3\text{CH}$), 12.3 (3C, $3 \times \text{CHSi}$) ppm.

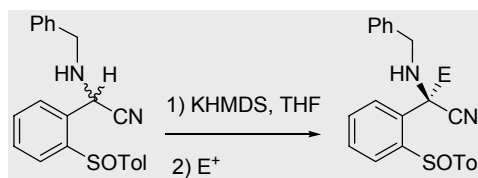
EM (ESI+) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{OSi}$: 355.2307; encontrado: 355.2311.

3.3.2 Síntesis de α -aminonitrilos terciarios a partir de amino[(2-*p*-tolilsulfinil)fenil] acetonitrilos. Procedimiento general.

Sobre una disolución de 0.5 mmol α -aminonitrilo en THF (5 ml), a -78°C en atmósfera de argón, se adicionan 1.1 ml (0.55 mmol) de KHMDs (0.5M en tolueno). La mezcla se agita a -78°C durante 10 min y a continuación se adicionan 1.5 mmol del correspondiente reactivo electrofílico. La reacción se monitoriza por cromatografía en placa fina y tras desaparición del producto de partida, la mezcla se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2.5 ml). Las diferentes fases se separan y la acuosa se extrae con éter dietílico (3×2.5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. Los productos obtenidos se purifican por cromatografía en

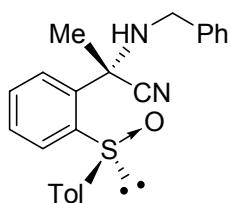
columna o por columna de fase normal Redisep™ en un aparato Isco CombiFlash utilizando como eluyente el indicado en cada caso (*Esquema 3.31*).



Esquema 3.31

3.3.2.1 Productos obtenidos en la reacción de cuaternización de amino[(2-*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos.

[2*S*,(*S*)*S*]-2-(Bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**56**).



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **31a** + **31b** como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se obtiene un único diastereoisómero **56**, que

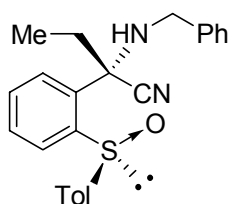
se purifica en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt-hexano de 5:95 a 100:0. Rendimiento: 81% (sólido blanco).

P.f. 48-50 $^{\circ}\text{C}$ (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +134.7 (*c* 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2223, 1494, 1013, 755 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.28 (dd, *J* 1.5 y 7.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* 1.5 y 7.4 Hz, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.37 y 7.17 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.98-3.78 (m, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.80 (dd, *J* 2.8 y 9.6 Hz, 1H, NH), 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-N}$) ppm.



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **31a** + **31b** como sustrato y trifluorometanosulfonato de etilo como reactivo electrofílico.

La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se obtiene un único diastereoisómero **58**, que se purifica en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt-hexano de 5:95 a 100:0. Rendimiento: 79% (sólido blanco).

P.f. $49\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (AcOEt-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -113.0$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2224, 1494, 1014, 754 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.16 (dd, J 1.5 y 7.5, 1H), 7.77 (dd, J 1.5 y 7.5 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.39 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.98-3.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.85 (dd, J 2.4 y 10.1 Hz, 1H, NH), 1.70-1.59 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.86 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

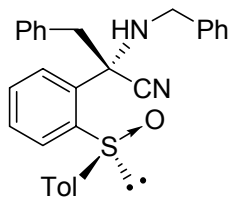
^{13}C RMN: δ 143.2, 143.1, 141.3, 137.9, 136.0, 130.9, 130.0, 129.7 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.7 (2C), 128.5, 127.7, 126.4 (2C), 119.9 (CN), 67.8 (CCN), 50.3 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 34.9 (CH_3CH_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 9.0 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 362 (54), 272 (6).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$: 389.1688; encontrado: 389.1694.

Difracción de Rayos-X: Tablas en Anexo A.1.6

[2*S*,(*S*)*S*]-2-(Bencilamino)-3-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**59**).



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **31a** + **31b** como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se obtiene un único diastereoisómero **59**,

que se purifica en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt-hexano de 5:95 a 100:0. Rendimiento: 77%; sólido blanco.

P.f. 76-78 °C (AcOEt-hexano).

[α]²⁰_D -136.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2402, 1215, 1009, 773 cm⁻¹.

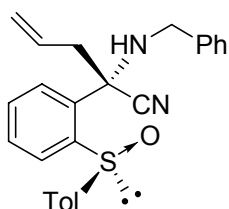
¹H RMN: δ 8.45 (d, *J* 7.7, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.55-7.24 (m, 9H), 7.19-7.12 (m, 5H), 6.78 (dd, *J* 1.4 y 7.7 Hz, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H, NHCH₂), 2.67 y 2.52 (sistema AB, *J* 13.2 Hz, 2H, CCH₂C₆H₅), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.85 (dd, *J* 2.7 y 9.9 Hz, 1H, NH) ppm.

¹³C RMN: δ 143.6, 142.3, 141.9, 137.8, 135.7, 132.8, 130.9, 130.5 (2C), 130.0 (2C), 129.9, 129.2, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 127.7, 127.5 (2C), 127.4, 119.5 (CN), 67.4 (CCN), 50.2 (NHCH₂), 47.2 (CCH₂C₆H₅), 21.4 (CH₃) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 451 [M+H]⁺ (100), 424 (25), 359 (26).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₉H₂₇N₂OS: 451.1844; encontrado: 451.1843.

[2*S*,(*S*)*S*]-2-(Bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-4-pentenitrilo (60**).**



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **31a** + **31b** como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 h. Se obtiene un único diastereoisómero **60**,

que se purifica en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt-hexano de 5:95 a 100:0. Rendimiento: 82% (sólido blanco).

P.f. 51-53 °C (AcOEt-hexano).

[α]²⁰_D -117.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2225, 1216, 1014, 773 cm⁻¹.

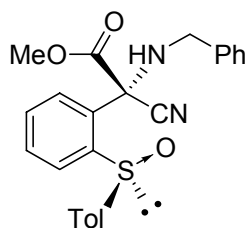
$^1\text{H RMN}$: δ 8.41 (dd, J 1.4 y 7.8, 1H), 7.77 (dd, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.67 (td, J 1.4 y 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.47-7.31 (m, 3H), 7.35 y 7.18 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.82-5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.16 [d, J 10.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}(\text{H})$], 4.70 [d, J 16.8 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}(\text{H})$], 2.97-2.78 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.37-2.23 [m, 1H, $\text{CH}(\text{H})-\text{CH}$], 2.34 (s, 3H, CH_3), 1.83 (dd, J 1.7 y 10.8 Hz, 1H, NH), 1.77-1.61 [m, 1H, $\text{CH}(\text{H})-\text{CH}$] ppm.

$^{13}\text{C RMN}$: δ 143.8, 142.4, 141.6, 137.7, 136.0, 131.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.3, 129.9 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 127.8, 127.4 (2C), 122.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.5 (CN), 65.8 (CCN), 50.3 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 45.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 21.4 (CH_3) ppm.

EM (FAB+) m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 374 (25), 359 (19).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 401.1687; encontrado: 401.1696.

[2*R*,(*S*)*S*]-(*Bencilamino*)(ciano)[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetato de metilo (61**).**



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **31a** + **31b** como sustrato y cloroformiato de metilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se obtiene un único diastereoisómero **61**, que se purifica en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt-hexano de 5:95 a 100:0. Rendimiento: 84% (sólido blanco).

P.f. $50\text{--}52\text{ }^\circ\text{C}$ (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -91.1$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2401, 1755, 1216, 1015, 757 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$: δ 8.14 (dd, J 1.3 y 7.7, 1H), 7.87 (dd, J 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.67 (td, J 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.58 (td, J 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.45 y 7.07 (sistema AA'BB', 4H,

$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.84-6.78 (m, 2H), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.84 [dd, J 2.9 y 12.1 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})$], 3.15-2.89 [m, 2H, $\text{NHCH}(\text{H})$], 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN: δ 166.6 (CO), 144.5, 141.7, 141.3, 136.7, 133.2, 131.2, 131.1, 129.8 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 127.5, 126.2 (2C), 115.6 (CN), 67.2 (CCN), 55.1 (OCH_3), 48.5 (CH_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

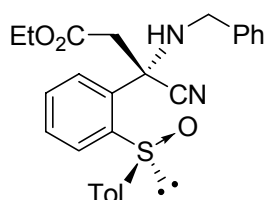
EM (FAB+) m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 392 (12), 359 (15).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 419.1429; encontrado: 419.1419.

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-3-(Bencilamino)-3-ciano-3-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanoato de etilo (62a + 62b).

Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **31a** + **31b** como sustrato y 2-cloroacetato de etilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h. Se obtiene una mezcla 75:25 de diastereoisómeros **62a** + **62b**, que se separan y purifican en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt-hexano de 5:95 a 100:0.

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**62a**. Rendimiento: 67% (sólido blanco).



P.f. $57-59^\circ\text{C}$ (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -206.7$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 1728, 1214, 1026, 756 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.43 (dd, J 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.70 (td, J 1.3 y 7.3 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.39 y 7.15 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.08 (q, J 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.89 [d, J 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_5$], 3.70 [m, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_5$], 3.32 (d, J 10.8 Hz, 1H, NH), 2.49 y 1.77 (sistema AB, J 16.4 Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.18 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm.

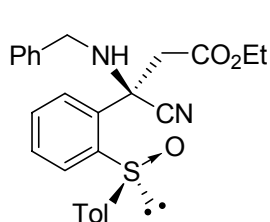
^{13}C RMN: δ 168.8 (CO), 143.3, 143.1, 141.7, 137.7, 135.1, 131.3, 130.3, 129.8 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.3, 127.7, 127.4 (2C), 127.3, 118.9 (CN), 63.8 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 61.4 (OCH_2), 50.3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 44.0 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2$), 21.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 13.9 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$) ppm.

EM (FAB+) m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 420 (14), 334 (8).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 447.1742; encontrado: 447.1755.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 69.93; H, 5.87; N, 6.27; S, 7.18; encontrado: C, 69.63; H, 5.86; N, 5.97; S, 7.26.

Diastereoisómero [2*R*,(S)*S*]-**62b**. Rendimiento: 19% (aceite amarillo).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -137.5$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 1735, 1210, 1027, 756 cm^{-1} .

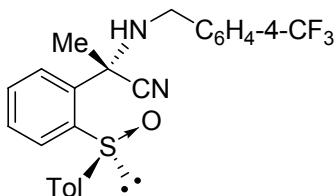
^1H RMN: δ 8.37 (dd, J 1.3 y 7.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J 1.2 y 7.7 Hz, 1H), 7.69 (td, J 1.2 y 7.7 Hz, 1H), 7.59 (td, J 1.3 y 7.5 Hz, 1H), 7.35 y 7.02 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.21 (q, J 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.86 y 3.18 (sistema AB, J 16.7 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2$), 3.72 [dd, J 3.1 y 12.6 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_5$], 3.21 (dd, J 3.1 y 9.0 Hz, 1H, NH), 2.84 [dd, J 9.0 y 12.6 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_5$], 2.28 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.26 (t, J 7.1 Hz, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$) ppm.

^{13}C RMN: δ 169.2 (CO_2), 142.9, 142.0, 141.5, 137.2, 135.9, 131.5, 130.5, 129.9 (2C), 128.5, 128.3, 128.2 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 126.9 (2C), 118.6 (CN), 64.1 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 61.7 (OCH_2), 49.3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 43.6 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2$), 21.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 14.0 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$) ppm.

EM (FAB+) m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 420 (14), 221 (12).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 447.1742; encontrado: 447.1744.

[2*S*,(*S*)*S*]-2-[(*p*-Tolilsulfinil)fenil]-2-[[4-(trifluorometil)bencil]amino]propano nitrilo (63).



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **32a** + **32b** como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 30 min. Se obtiene un único diastereoisómero **63**, que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento: 57% (aceite amarillo).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -87.5$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (película): 2224, 1326, 1125, 758 cm⁻¹.

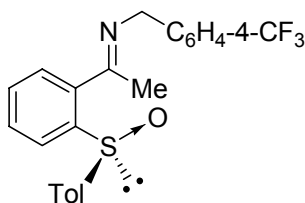
¹H RMN: δ 8.11 (dd, *J* 1.5 y 6.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* 1.5 y 6.9 Hz, 1H), 7.70 y 7.65 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CF₃), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.39 y 7.22 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 4.04 [dd, *J* 3.1 y 11.8 Hz, 1H, CH(H)], 3.93-3.81 (dd, *J* 9.8 y 11.8 Hz, 1H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.90 (dd, *J* 3.1 y 9.8 Hz, 1H, NH), 1.58 (s, 3H, CH₃C-N) ppm.

¹³C RMN: δ 143.3, 142.7, 141.7, 141.5, 137.3, 131.6, 130.2, 129.9 (2C), 129.8 (*c*, ²*J* 32.3 Hz, C-CF₃), 129.1 (2C), 128.7, 127.8, 127.2 (*c*, ¹*J* 272.0 Hz, CF₃), 126.5 (2C), 125.7 [*q*, ³*J* 3.9 Hz, 2C, (CH)₂-C-CF₃], 120.7 (CN), 62.5 (CCN), 49.9 (CH₂), 30.2 (CH₃C-N), 21.4 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 443 [M+H]⁺ (52), 416 (100).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₄H₂₂F₃N₂OS: 443.1405; encontrado: 443.1397.

(*S*,*E*)-*N*-{1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]etiliden}-1-[4-(trifluorometil)fenil]metan amina (64).



Se obtiene como subproducto de la reacción de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **32a** + **32b** como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento: 10% (aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -93.7$ (c 0.8, CHCl_3).

IR (película): 1679, 1325, 1126, 1019, 759 cm^{-1} .

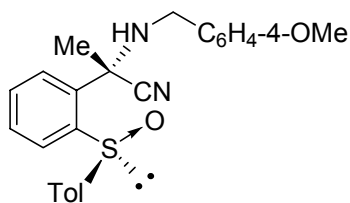
^1H RMN: δ 8.33 (d, J 7.4 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.65 y 6.99 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.47 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.72 y 4.60 (sistema AB, J 16.3 Hz, 2H, CH_2), 2.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 165.0 ($\text{C}=\text{N}$), 145.2, 144.7, 140.1, 139.3, 130.4, 130.2, 129.3 (c , 2J 31.3 Hz, $\text{C}=\text{CF}_3$), 129.2 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 126.7, 126.1 (2C), 125.2 [c , 3J 3.3 Hz, 2C, $(\text{CH})_2\text{-C-CF}_3$], 124.5 (c , 1J 271.1 Hz, CF_3), 55.1 (CH_2), 21.1 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 16.7 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 308 (9), 276 (8), 242 (6), 159 (20).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NOF}_3\text{S}$: 416.1295; encontrado: 416.1311.

[2S,(S)S]-2-[(4-Metoxibencil)amino]-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (65).



Se emplea una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **33a** + **33b** como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se obtiene un único diastereoisómero **65**, que se purifica por cromatografía en

columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento: 56% (aceite amarillo).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -74.5$ (c 1.5, CHCl_3).

IR (película): 2228, 1514, 1303, 1014, 760 cm^{-1} .

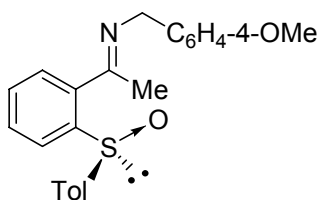
^1H RMN: δ 8.28 (dd, J 1.5 y 7.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J 1.5 y 7.7 Hz, 1H), 7.62 (td, J 1.5 y 7.7 Hz, 1H), 7.54 (td, J 1.5 y 7.5 Hz, 1H), 7.49 y 7.17 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.37 y 6.93 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.93-3.86 [m, 1H, $\text{CH}(\text{H})$], 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.81-3.72 [m, 1H, $\text{CH}(\text{H})$], 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.80 (d, J 9.6 Hz, 1H, NH), 1.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-N}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 159.2, 143.4, 142.8, 141.5, 137.3, 131.3, 130.2 (2C), 130.0, 129.9, 129.8 (2C), 127.9, 127.7, 127.0 (2C), 121.0 (CN), 114.2 (2C), 62.4 (CCN), 55.3 (OCH_3), 49.9 (CH_2), 30.0 ($\text{CH}_3\text{C-N}$), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (7), 378 (19), 258 (7), 121 (100).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 405.1643; encontrado: 405.1636.

(*S,E*)-1-(4-Metoxifenil)-*N*-{1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etiliden}metanamina (66).



Se obtiene como subproducto de la reacción de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **33a** + **33b** como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78°C

durante 30 min. Se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento: 27% (aceite amarillo).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -137.1$ (c 0.7, CHCl_3).

IR (película): 1511, 1248, 1027, 760 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 8.37-8.32 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.29 y 7.02 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.11 y 6.79 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$),

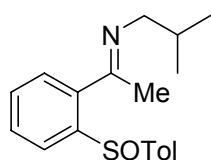
4.64 y 4.53 (sistema AB, J 14.8 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.20 (s, 3H, CH₃C=N) ppm.

¹³C RMN: δ 163.8 (C=N), 158.4, 145.2, 144.9, 139.9, 139.4, 131.1, 130.0, 129.9, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 127.6, 126.3, 126.1 (2C), 113.7 (2C), 55.2 (CH₂), 54.8 (OCH₃), 21.2 (CH₃C₆H₄), 16.3 (CH₃C=N) ppm.

EM (FAB+) m/z 378 [M+H]⁺ (100), 242 (30), 121 (93).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₃H₂₄NO₂S: 378.1528; encontrado: 378.1544.

(*S,E*)-2-Metil-*N*-[1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etiliden]-1-propanamina (67).



Se obtiene como subproducto de la reacción de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de aminonitrilos **34a** + **34b** como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 h. Se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento: 57% (aceite amarillo).

[α]_D²⁰ -89.9 (c 1.4, CHCl₃).

IR (película): 1640, 1026, 763 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.21 (dd, J 1.7 y 6.8 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.48 y 7.14 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 3.23 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.16 (s, 3H, CH₃C=N), 1.92 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 0.90 (d, J 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 0.88 (d, J 6.8 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

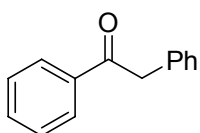
¹³C RMN: δ 162.8 (C=N), 145.3, 145.1, 140.0, 139.9, 130.0, 129.9, 129.2 (2C), 127.3, 126.3, 126.0 (2C), 60.2 (CH₂), 29.6 [CH(CH₃)₂], 21.2 (CH₃C₆H₄), 21.1 (CH₃CH), 21.0 (CH₃CH), 16.3 (CH₃C=N) ppm.

EM (ESI+) m/z 314 [M+H]⁺ (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₁₉H₂₄NOS: 314.1578; encontrado: 314.1563.

3.3.2.2 Reacción de desulfinilación de α -aminonitrilos terciarios.

1,2-Difeniletanona (68)⁵⁷.

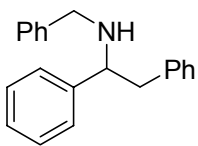


Sobre una disolución de 36 mg (0.1 mmol) de [2*S*,(*S*)*S*]-2-(bencilamino)-3-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**59**) en THF anhidro (1 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 0.15 ml (0.3 mmol) de BuLi (2M en hexano). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 10 min. y se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (1 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano 1:10. Rendimiento: 24% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 8.01 (d, *J* 7.1 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* 7.4 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.29 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C RMN: δ 197.6 (CO), 136.5, 134.5, 133.1 (2C), 129.4 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.9, 45.5 (CH₂) ppm.

N-Bencil-1,2-difeniletilamina (69)⁵⁸.



Sobre una disolución de 36 mg (0.1 mmol) de 2-(bencilamino)-3-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**59**) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se adiciona un exceso de níquel-Raney en suspensión de THF (1 ml). La reacción se agita durante 16 h. A continuación se filtra sobre Celita y el producto se purifica por cromatografía en

columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:10). Rendimiento: 14% (aceite incoloro).

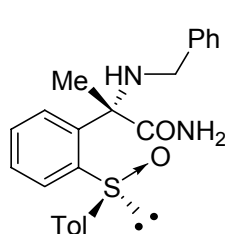
$^1\text{H RMN}$: δ 7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.17 (m, 7H), 7.11-7.09 (m, 4H), 3.87 (dd, J 5.5 y 8.7 Hz, 1H, CH-N), 3.65 y 3.45 (sistema AB, J 13.6 Hz, 2H, CH₂N), 2.98-2.86 (m, 2H, CH₂CH), 1.72 (s ancho, 1H, NH) ppm.

3.3.2.3 Reacciones de hidrólisis de [2*S*,(*S*)*S*]-2-(Bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (56).

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*R*]-2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanamida (70a + 70b).

Sobre una disolución de 177 mg (0.472 mmol) de [2*S*,(*S*)*S*]-2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (56) en CH₂Cl₂ (5 ml) enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente H₂SO₄ concentrado (0.050 ml) y se agita a esta temperatura durante 10 h. A continuación el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se diluye con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) y se agita durante 30 min. Se extrae con una mezcla de CHCl₃-iPrOH (3:1) (3 \times 5 ml) y los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo constituido por una mezcla diastereoisomérica **70a** + **70b** (78:22) se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂-MeOH (95:5).

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**70a**. Rendimiento: 35% (sólido blanco).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} +11.0$ (c 0.3, MeOH).

P.f. 244-246 °C (AcOEt-hexano).

IR (KBr): 3293, 3161, 1687 cm⁻¹.

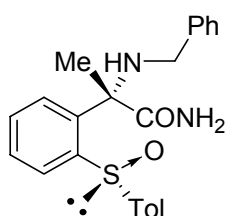
^1H RMN: δ 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 6H), 7.36-7.23 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.71 [s ancho, 1H, CONH(H)], 5.35 [s ancho, 1H, CONH(H)], 3.66 y 3.44 (sistema AB, J 11.5 Hz, 2H, CH_2), 2.56 (s ancho, 1H, NH), 2.35 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 1.94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-N}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 178.4 (CO), 145.4, 141.7, 141.3, 140.7, 139.2, 131.2, 129.6 (2C), 129.5, 129.3, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 127.2, 126.0 (2C), 65.9 (C-N), 47.4 (CH_2), 21.7 ($\text{CH}_3\text{C-N}$), 21.3 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$) ppm.

EM (ESI+) m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 348 (2).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 393.1631; encontrado: 393.1636.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*R*]-**70b**. Rendimiento: 11% (sólido blanco).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -95.0 (c 1.5, acetona).

P.f. 167-169 °C (CHCl_3).

IR (KBr): 3354, 1681, 1005 cm^{-1} .

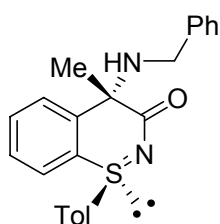
^1H RMN (acetona- d_6): δ 8.05-8.02 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.44 y 7.14 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.90 [s ancho, 1H, CONH(H)], 6.74 [s ancho, 1H, CONH(H)], 3.64 y 3.20 (sistema AB, J 12.8 Hz, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 1.52 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-N}$) ppm.

^{13}C RMN (acetona- d_6): δ 177.0 (CO), 146.4, 144.9, 142.9, 140.6, 140.5, 130.7, 129.6 (2C), 128.8, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.2, 127.0, 126.9 (2C), 66.4 (C-N), 46.8 (CH_2), 23.9 ($\text{CH}_3\text{C-N}$), 20.7 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$) ppm.

EM (ESI+) m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 348 (2).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 393.1631; encontrado: 393.1630.

[4*S*,(*S*)*S*]-4-(bencilamino)-4-metil-1-(4-metilfenil)-1 λ^4 ,2-benzotiazin-3(4*H*)-ona (71).



Se obtiene como producto secundario de la reacción de [2*S*,(*S*)*S*]-2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propano nitrilo (**56**) con H₂SO₄ siguiendo el procedimiento descrito. Se purifica cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂-MeOH (90:10). Rendimiento: 20% (sólido blanco).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -126.8$ (*c* 3.0, acetona).

P.f. 164-166 °C (CHCl₃).

IR (KBr): 3373, 3155, 1682, 1068, 758 cm⁻¹.

¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 9.06 (s ancho, 1H, NH), 8.13 (d, *J* 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* 6.7 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.44 y 7.18 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.10-7.26 (m, 4H), 4.64 y 4.44 (sistema AB, *J* 13.0 Hz, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃C-N) ppm.

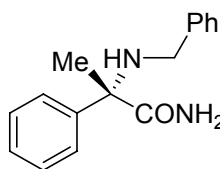
¹³C RMN (acetona-*d*₆): δ 171.1 (CO), 146.1 (2C), 144.5, 134.7, 134.3, 131.5, 130.8 (6C), 130.4, 129.1, 128.9 (2C), 127.1, 125.1, 79.6 (C-N), 51.3 (CH₂), 22.2 (CH₃C-N), 21.0 (C₆H₄CH₃) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 375 [M+H]⁺ (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₃H₂₃N₂OS: 375.1525; encontrado: 375.1506.

3.3.2.4 Reacción de desulfinilación de α -aminoamidas **70a** y **70b**.

(*S*)-2-(Bencilamino)-2-fenilpropanamida (**72**).



Sobre una disolución de 32 mg (0.085 mmol) de [2*S*,(*S*)*R*]-2-(bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanamida (**70a**) en THF (1 ml), se adiciona un exceso de níquel Raney en suspensión de EtOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agita a

temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, el líquido sobrenadante se decanta y sobre el níquel Raney se adiciona EtOH (10 ml) y una disolución de NH_3 al 30% (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a reflujo, se decanta el líquido sobrenadante y esta operación se repite una vez más. Las fases orgánicas se reúnen y se filtran sobre Celita. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (4:1). Rendimiento: 41% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -25.1$ (*c* 3.0, CHCl_3).

IR (KBr): 3318, 3179, 1659 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 8H), 6.98 [s ancho, 1H, NH(H)], 5.48 [s ancho, 1H, NH(H)], 3.67 y 3.62 (sistema AB, *J* 12.1 Hz, 2H, CH_2), 1.86 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C RMN: δ 177.4 (CO), 142.4, 140.0, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 127.2, 126.2 (2C), 65.1 (C-N), 47.7 (CH_2), 22.8 (CH_3) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 255.3266; encontrado: 255.3276.

HPLC: enantiómero *R*: T_R = 17.92 (100%) y enantiómero *S*: T_R = 23.61 (0%) en columna Daicel CHIRALPAK AS-H; e.e. = 100%.

3.4 BIBLIOGRAFIA

- ¹ Revisiones bibliográficas de cianhidrinas: a) R. J. H. Gregory *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649; b) M. North *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147; c) J.-M. Brunel, I. P. Holmes *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2752; d) M. North "Science of Synthesis (Houben-Weyl)", S.-i. Murahashi Ed., Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol. 19, p. 235; e) "Synthesis and Applications of non-recemic cyanohydrins and α -aminonitriles"; M. North (Ed.); Tetrahedron 2004, vol. 60 (symposium-in-print nº 109).
- ² He, B.; Chen, F.-X.; Li, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 22, 4657. Avi, M.; Fechter, M. H.; Gruber, K.; Belaj, F.; Poechlauer, P.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10411.
- ³ J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235; A. Escribano, J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez *Tetrahedron* **1994**, 50, 7567.
- ⁴ V. Flores-Morales, M. Fernández-Zertuche, M. Ordóñez *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2693.
- ⁵ I. Amurrio, R. Córdoba, A. G. Csáky, J. Plumet *Tetrahedron* **2004**, 60, 10521.
- ⁶ a) F. Efferberger, B. Hörsch, F. Weingart, T. Ziegler, S. Kühner *Tetrahedron Lett.* **1991**, 33, 1609; b) F. Efferberger *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1609.
- ⁷ J. Albrecht, I. Jansen, M.-R. Kula *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1993**, 17, 191.
- ⁸ S. Nanda, Y. Kato, Y. Asano *Tetrahedron* **2005**, 61, 10908.
- ⁹ M. C. K. Choi, S. S. Chan, K. Matsumoto *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6669.
- ¹⁰ a) Y.N. Belokon', B. Green, N.S. Ikonnikov, M. North, V.I. Tararov *Tetrahedron Lett.* **1999**, 38, 6669; b) Y. N. Belokon', S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968; c) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, B. V.

- Lokshin, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, A. S. Peregudov, G. I. Timofeeva *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2655; d) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov *Tetrahedron* **2001**, 57, 771.
- ¹¹ a) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7412; b) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 691; c) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908; d) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5634.
- ¹² M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi *Chem. Commun.* **2002**, 1989.
- ¹³ K. Maki, R. Motoki, K. Fujii, M. Kanai, T. Kobayashi, S. Tamura, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17111.
- ¹⁴ S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron* **2004**, 60, 10497.
- ¹⁵ M. Takamura, K. Yabu, T. Nishi, H. Yanagisawa, M. Kanai, M. Shibasaki *Synlett* **2003**, 353.
- ¹⁶ H. Deng, M. P. Isler, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1009.
- ¹⁷ a) B. He, F.-X. Chen, Y. Li, X. Feng, G. Zhang *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4657; b) F.-X. Chen, B. Qin, X. Feng, G. Zhang, Y. Jiag *Tetrahedron* **2004**, 60, 10449; c) Q. Li, X. Liu, J. Wang, K. Shen, X. Feng *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4011; d) Y. Xiong, X. Huang, S. Gou, J. Huang, Y. Wen, X. Feng *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 538.
- ¹⁸ a) D. Poirier, D. Berthianme, R. P. Boivin *Synlett* **1999**, 1423; b) D. Berthianme, D. Poirier *Tetrahedron* **2000**, 56, 5995.
- ¹⁹ a) S.-K. Tian, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6195; b) S.-K. Tian, R. Hong, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9900; c) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621.

- ²⁰ a) X. Liu, B. Qin, X. Zhou, B. He, X. Feng *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224; b) B. Qin, X. Liu, J. Shi, K. Zheng, H. Zhao, X. Feng *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2374.
- ²¹ a) P. Vachal, E. N. Jacobsen *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1279; b) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.
- ²² a) J. D. Albright *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207; b) A. Hassner, K. M. Lokanatha Rai en "*Comprehensive Organic Synthesis*"; B. M. Trost, I. Fleming (Ed.); Oxford: Pergamon Press, 1991, vol. 1, p. 541.
- ²³ a) T. H. Schrader *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 917; b) T. H. Schrader *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1273; b) C. N. Kirsten, M. Herm, T. H. Schrader *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6882.
- ²⁴ J. Tamiya, E. J. Sorensen *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6921.
- ²⁵ a) C. J. Sinz, S. D. Rychnovsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3224; b) C. J. Sinz, S. D. Rychnovsky *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6561.
- ²⁶ B. R. Graetz, S. D. Rychnovsky *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3357.
- ²⁷ a) G. K. Packard, Y. Hu, A. Vescovi, S. D. Rychnovsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2822; b) I. Kadota, Y. Hu, G. K. Packard, S. Rychnovsky *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 33.
- ²⁸ T. Ritter, P. Zarotti, E. M. Carreira *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4371.
- ²⁹ a) J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, J. M. Aguirre, M. T. Aranda, J. Fischer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736; b) J. L. García Ruano, J. Alemán, J. F. Soriano *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677; c) J. L. García Ruano, J. Alemán *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513; d) J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. M. Aguirre *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 5383.
- ³⁰ Un resultado referible se obtuvo al emplear cloroformiato de metilo como reactivo electrofílico.
- ³¹ R. F. Cunico, C. P. Kuan *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4634.

- ³² C. M. Starks *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
- ³³ a) W. C. Still, T. L. Macdonald *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3620; b) Z. Q. Zhao, L. Z. Peng, Y. L. Li *Chin. Chem. Lett.* **2005**, 16, 290; c) A. B. Sánchez Maya, C. Pérez-Melero, N. Salvador, R. Peláez, E. Caballero, M. Medarde *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2097.
- ³⁴ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **46a** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número de referencia CCDC 272154.
- ³⁵ Los datos cristalográficos correspondientes al compuesto **49a** han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número de referencia CCDC 277177.
- ³⁶ a) G. Stork, L. Maldonado *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5272; b) D. Croisat, T. S. Seyden-Penne, L. Wartski *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6435; c) A. Abbotto, S. Bradamante, G. A. Pagani *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 449; d) P. R. Carlier, B. L. Lucht, D. B. Collum *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11602; e) T. Strzalko, J. Seyden-Penne, L. Wartski *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3287; f) T. Naota, A. Tannna, S.-I. Murahashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2960; g) T. Naota, A. Tannna, S. Kamuro, S.-I. Murahashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6842; h) F. F. Fleming, B. C. Shook *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2885; i) P. R. Carlier, J. D. Madura *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3832; j) F. F. Fleming, B. C. Shook *Tetrahedron* **2002**, 58, 1; k) F. F. Fleming, Z. Zhang, G. Wei, O. W. Steward *Org. Lett.* **2005**, 7, 447; l) F. F. Fleming, Z. Zhang, W. Liu, P. Knochel *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2200; m) H. J. Reich, M. M. Biddle, R. J. Edmonston *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3375; n) F. F. Fleming, S. Gudipati, Z. Zhang, W. Liu, O. W. Steward *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3845.
- ³⁷ D. H. Ryu, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5387.

- ³⁸ a) F. W. Hoffmann, R. J. Ess, T. C. Simmons, R. S. Hanzel *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6416; b) W. E. Truce, D. P. Tate, D. N. Burdge *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2872; c) E. J. Corey, M. Chaykovsky *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345; d) H. Alper, C. Blais *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 169; e) B. M. Trost, P. L. Ornstein *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3463; f) R. V. C. Carr, R. V. Williams, L. A. Paquette *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4976; g) R. A. Holton, D. J. Crouse A. D. Williams, R. M. Kennedy *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317; h) O. De Lucchi, L. Pasquato *Tetrahedron* **1988**, 44, 6755; i) G. H. Lee, E. B. Choi, E. Lee, C. S. Pak *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4541; j) E. Alonso, D. Guijarro, M. Yus *Tetrahedron* **1995**, 51, 2699; k) G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194.
- ³⁹ J. Cayden, D. Mitjans, L. H. Youssef *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5266; b) A. Almorín, M. C. Carreño, A. Somoza, A. Urbano *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5597.
- ⁴⁰ a) R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1013; b) F. Sondheimer, S. Wolfe *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 1870.
- ⁴¹
- ⁴² J.-M. Mattalia, C. Marchi-Delapierre, H. Hazimeh, M. Chanon *ARKIVOC* **2006**, 4, 90 y referencias citadas.
- ⁴³ G. B. Gregory, A. L. Johnson, W. C. Ripka *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1479.
- ⁴⁴ Revisiones bibliográficas de α -aminonitrilos: a) D. Enders, J. P. Shilvock *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359; b) H. Gröger *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; c) M. North "Science of Synthesis (Houben-Weyl)", S.-i. Murahashi Ed., Georg Thieme: Stuttgart, 2004, vol 19, 285.
- ⁴⁵ U. Meyer, E. Breitling, P. Bisel, A. W. Frahm *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2029.
- ⁴⁶ F. A. Davis, S. Lee, H. Zhang, D. L. Fanelli *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.
- ⁴⁷ H. Wang, X. Zhao, Y. Li, L. Lu *Org. Lett.* **2006**, 8, 1379.
- ⁴⁸ A. Avenoza, J. H. Busto, F. Cornaza, J. M. Peregrina, D. Sucunza, M. M. Zurbano *Synthesis* **2005**, 575.

- ⁴⁹ D. Enders, M. Milovanovic, E. Voloshina, G. Raabe, J. Fleischhauer *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1984.
- ⁵⁰ G. Pavé, J.-M. Léger, C. Jarry, M.-C. Viaud-Massuard, G. Guillaumet *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1401.
- ⁵¹ S. M. Amorde, A. S. Judd, S. F. Martin *Org. Lett.* **2005**, 7, 2031.
- ⁵² E. Roulland, A. Chiaroni, H.-P. Husson *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4065.
- ⁵³ a) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5634; b) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3147; c) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3153.
- ⁵⁴ a) P. Vachal, E. N. Jacobsen *Org. Lett.* **2000**, 2, 867; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012.
- ⁵⁵ C. Kison, N. Meyer, T. Opatz *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5662.
- ⁵⁶ Resultados pertenecientes a la memoria de investigación para optar al Diploma de Estudios Avanzados de Dña. Laura Moreno han demostrado que el uso de ésteres en esta reacción perjudican seriamente la estereoselectividad del proceso a diferencia de otros electrófilos.
- ⁵⁷ B. Xin, Y. Zhang, K. Cheng *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5725.
- ⁵⁸ A. Heutling, F. Pohlki, S. Doye *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3059.
- ⁵⁹ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4569; b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 13.
- ⁶⁰ D. Enders, J. Kirchhoff, P. Gerdes, D. Mannes, G. Raabe, J. Runsink, G. Boche, M. Marsch, H. Ahlbrecht, H. Sommer *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 63.
- ⁶¹ Cálculos teóricos realizados por la Profesora Inés Alonso en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid.

⁶² a) A. D. Becke *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

⁶³ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. J. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, R. Komaromi, R. L. Gomperts, D. J. Martin, T. Fox, M. A. Keith, C. Y. Al-Laham, I. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andrés, C. González, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian* 98, Revision A.9, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

⁶⁴ (a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724. (b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257. (c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299.

⁶⁵ A. Bondi *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441 (radios de van der Waals (Å): H = 1.20; N = 1.55; S = 1.80; O = 1.52).

⁶⁶ Natural bond orbital method of Weinhold: A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.

⁶⁷ J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, J. Aguirre *Chem. Eur. J.* **2007** (aceptada).

⁶⁸ It is interesting to note that the distances between N1 and S in all these structures are smaller than the sum of their van der Waals radii¹⁹ (it is also the case for intermediates **I**, **II** and **III**, Figure 3), which could be a consequence of

the stabilizing electronic interactions that have been found between the coplanar sulfur and nitrogen functions [**IV_N**: $d(\text{N-S})$: 2.86, $\text{N1} \rightarrow \pi^*(\text{S-O})$: 3.20; **IV_O**: $d(\text{N-S})$: 2.91, $\text{N1} \rightarrow \pi^*(\text{S-O})$: 2.82; **V_C**: $d(\text{N-S})$: 2.71, $\text{N1} \rightarrow \sigma^*(\text{S-C}_{\text{Tol}})$: 5.93].

CAPÍTULO 4

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE FENILACETONITRILOS TERCIARIOS Y CUATERNARIOS

4.1 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE FENILACETONITRILOS TERCIARIOS Y CUATERNARIOS

4.1.1 Antecedentes

La formación enantioselectiva de enlaces C-C tiene gran importancia para la preparación de productos naturales y de compuestos con actividad farmacológica. Existe una amplia variedad de auxiliares o catalizadores quirales capaces de generar centros terciarios estereogénicos con elevada selectividad pero la formación de carbonos cuaternarios con alta enantioselectividad es todavía un gran reto para los químicos orgánicos. En los últimos años el número de artículos publicados sobre este tema ha aumentado considerablemente con respecto a los existentes hace una década¹. Varios tipos de reacciones han sido empleados para la generación de este tipo de estereocentros. Aquí reseñaremos brevemente algunos ejemplos.

En primer lugar podemos citar las alquilaciones como las realizadas por P. Beak sobre bencilaminas, empleando esparteína como ligando quiral², o en posiciones α a grupos carbonilo utilizando auxiliares³ o catalizadores quirales⁴.

¹ Revisión sobre construcción de estereocentros cuaternarios: a) K. Fuji *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037; b) E. J. Corey, A. Guzmán-Pérez *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388; c) J. Christoffers, A. Mann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591; d) J. Christoffers A. Baro *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473; e) B. M. Trost, C. Jiang *Synthesis* **2006**, 369.

² a) Y. S. Park, M. L. Boys, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3757; b) N. C. Faibish, Y. S. Park, S. Lee, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11561.

³ C. Spino, C. Beaulieu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1930.

⁴ a) S. Saito, M. Nakadai, H. Yamamoto *Synlett* **2000**, 1107; b) T. Oo, T. Miki, M. Taniguchi, M. Shiraishi, M. Takeuchi, K. Maruoka *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3796.

Las reacciones de alilación también han supuesto un modo de generar centros cuaternarios estereogénicos con elevada selectividad. En estos procesos se han empleado auxiliares quirales de tipo bisoxazolina⁵ pero los mejores resultados se han conseguido con procesos catalíticos promovidos por metales con ligandos quirales de diversos tipos⁶.

Las adiciones conjugadas enantioselectivas tipo Michael son una de las reacciones más importantes para la formación de carbonos cuaternarios ópticamente activos⁷. De nuevo, este tipo de reacciones se ha llevado a cabo en versión catalítica con numerosos metales (Pd, Rh, La o Zn entre otros) y ligandos de tipo BINOL o biferrocenos⁸. Entre los auxiliares quirales comúnmente usados en este tipo de transformaciones se encuentran la feniletilamina y las amidas de α -aminoácidos⁹.

Las transposiciones sigmatrópicas suelen transcurrir con gran estereoespecificidad y estereoselectividad por lo que son un tipo de reacciones que poseen unas características excepcionales para ser aplicadas en la formación del tipo de centros que nos ocupa en este apartado. Los auxiliares que se han

⁵ M. Nakamura, T. Inoue, A. Sato, E. Nakamura *Org. Lett.* **2000**, 2, 2193.

⁶ a) B. M. Trost, G. M. Schroeder *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6759; b) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu *Org. Lett.* **2001**, 3, 149; c) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1456; d) B. M. Trost, M. L. Crawley *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

⁷ Revisión sobre construcción de estereocentros cuaternarios basados en reacciones de Michael enantioselectivas: a) J. Christoffers, A. Baro *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1688; b) J. Christoffers *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4862.

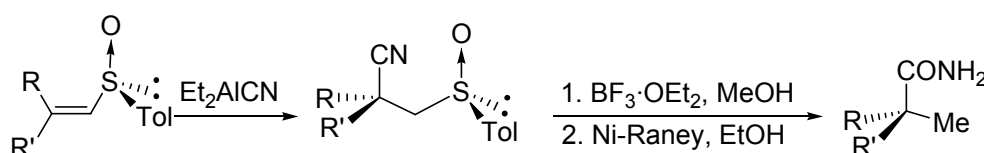
⁸ a) M. Sawamura, Y. Hamashima, Y. Ito *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6479; b) H. Asai, E. Mori, T. Arai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5561; c) Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2968; d) Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11240; e) S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2582.

⁹ a) D. Desmaële, K. Mekouar, J. d'Angelo *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3890; b) L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2488; d) D. Desmaële, S. Delarue-Cochin, C. Cavé, J. d'Angelo, G. Morgant *Org. Lett.* **2004**, 6, 2421; c) J. Christoffers, A. Mann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2752; d) J. Christoffers, B. Kreidler, S. Unger, W. Frey *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2845.

empleado en estos procesos suelen ser de tipo SAMP o similares¹⁰ y derivados de ferroceno en los procesos catalíticos¹¹.

También se han utilizado para la generación enantioselectiva de carbonos cuaternarios diversos tipos de ciclaciones intramoleculares¹², reacciones de Heck¹³, Pauson Khand¹⁴, ciclopropanaciones de arilfosfonildiazoalcanos¹⁵ y procesos tandem sobre α -epoxialcoholes que originan 1,3-dioles funcionalizados¹⁶.

Con respecto al empleo del grupo sulfinilo en reacciones de creación de carbonos cuaternarios quirales, podemos señalar la síntesis de amidas indicadas en el *Esquema 4.1*, a las que se accede a partir de la transformación de los productos de hidrocianación de sulfinilalquenos¹⁷.



Esquema 4.1

¹⁰ a) D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2278; b) D. Enders, M. Bartsch, D. Backhaus, J. Runsink, G. Raabe *Synthesis* **1996**, 1438.

¹¹ I. D. Hills, G. C. Fu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3921.

¹² a) R. A. Bragg, J. Clayden *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8323; b) M. Hatano, M. Terada, K. Mikami *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 249; c) R. S. Grainger, A. Patel *Chem. Commun.* **2003**, 1072; d) D. J. Wardrop, M. S. Burge *Chem. Commun.* **2004**, 1230.

¹³ a) A. D. Lebsack, J. T. Link, L. E. Overman, B. A. Stearns *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9008; b) L. E. Overman, E. A. Peterson *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2525; c) J. J. Kodanko, L. E. Overman *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2528.

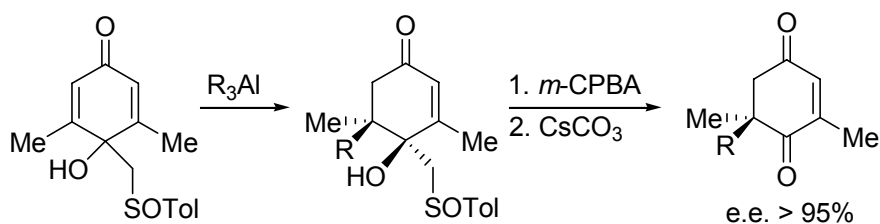
¹⁴ B. Jiang, M. Xu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2543.

¹⁵ H. M. Davies, G. H. Lee *Org. Lett.* **2004**, 6, 2117.

¹⁶ X.-D. Hu, C.-A. Fan, F.-M. Zhang, Y. Q. Tu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1702.

¹⁷ J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2507.

También se ha utilizado fragmentos de β -hidroxisulfóxidos como equivalentes sintéticos quirales de grupos carbonilo en la síntesis de cetonas cíclicas sustituidas mediante la adición de reactivos organoalumínicos y posterior regeneración del grupo carbonilo, previa oxidación del sulfóxido a sulfona (Esquema 4.2)¹⁸.

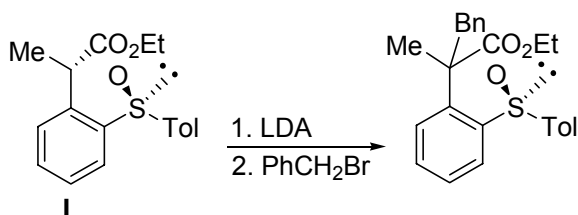


Esquema 4.2

Dada la importancia que en la naturaleza tiene la existencia de carbonos cuaternarios quirales, se propuso hace unos años obtener carbonos bencílicos cuaternarios quirales mediante sucesivas reacciones de alquilación.

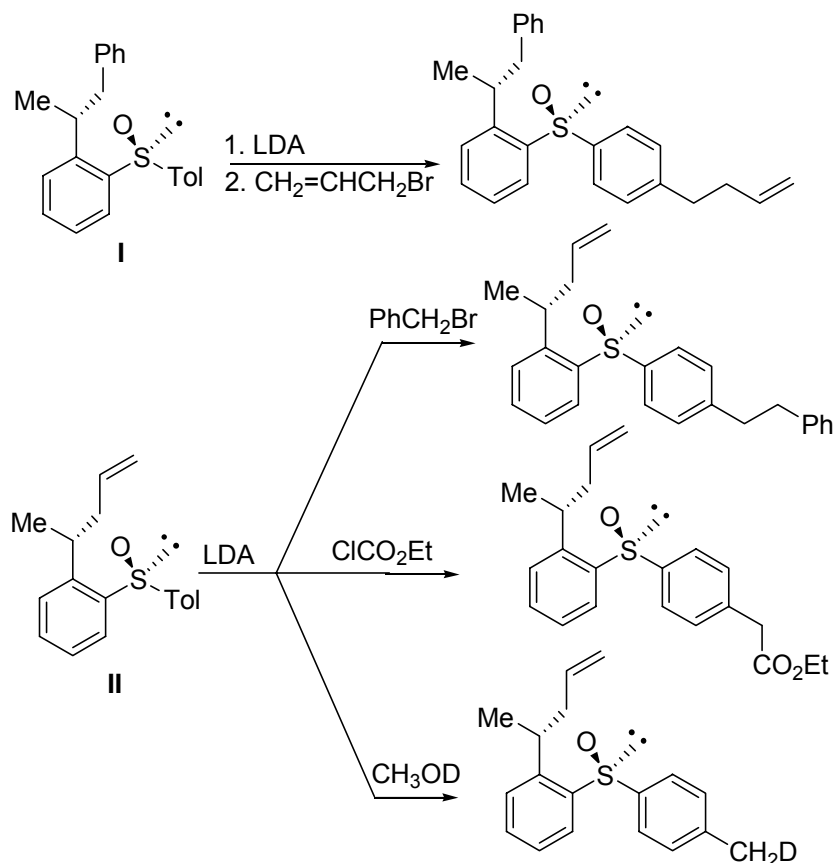
En unos ensayos preliminares realizados en nuestro grupo de investigación, fue posible cuaternizar la posición bencílica del 2-[(*p*-tolilsulfinil)fenil]propionato de etilo (Esquema 4.3, I) mediante la formación del anión con LDA y la posterior reacción de éste con bromuro de bencilo. Estos resultados hicieron presagiar buenos resultados para este propósito.

¹⁸ M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Commun.* **2002**, 3052.

**Esquema 4.3**

Pero cuando los ensayos se realizaron sobre posiciones bencílicas no activadas por grupos electrón-atrayente como los sustratos 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-1-fenilpropano (**I**) y 4-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]penteno (**II**) mostrados en la *Esquema 3.22*, la reacción no tuvo lugar, obteniéndose los productos de alquilación en la otra posición bencílica de estos sustratos¹⁹, es decir en el grupo metilo unido al resto tolilo del sulfóxido (*Esquema 4.4*), la cual esta mas favorecida para la formación de anión por tener menos impedimentos estéricos.

¹⁹ Resultados recogidos en la tesis doctoral presentada por la Dr. María Teresa Aranda Gallego.



Esquema 4.4

Ante estos resultados, parece clara la necesidad de poseer grupos electrón-atrayente en la posición bencílica para que, a pesar de tener una mayor congestión estérica, se de la formación del anión de forma regioselectiva en dicha posición.

Centrándonos en los objetivos de este apartado, los compuestos que poseen en su estructura química la unidad de fenilacetónitrilo, han demostrado ser compuestos de gran interés desde el punto de vista biológico ya que existen un gran número de estos compuestos con actividad farmacológica. Mucho de ellos son utilizados actualmente con herbicidas y fungicidas y pertenecen a la

familia de los triazoles. Estos productos se comercializan en versión racémica ya que su síntesis es realmente sencilla y de bajo coste. Todas ellas están basadas en la sustitución nucleofílica del anión formado a partir del fenilacetoneitrilo que se hace reaccionar con diferentes haluros de alquilo hasta llegar a los fenilacetoneitrilos disustituídos. Estas rutas sintéticas y la actividad biológica se encuentran protegidas bajo patente, lo que dificulta en gran medida su divulgación científica.

Los bajos costes de producción de estos compuestos empleados en la agricultura y la dificultad química en la creación de carbonos cuaternarios quirales, provocan que no haya ningún tipo de esfuerzo en buscar rutas estereoselectivas para la síntesis de estos productos, aun así se podemos encontrar alguna aproximación a su síntesis mediante métodos enzimáticos²⁰. Una representación de estos compuestos²¹ podemos encontrarlos recogidos en la *Figura 4.1*.

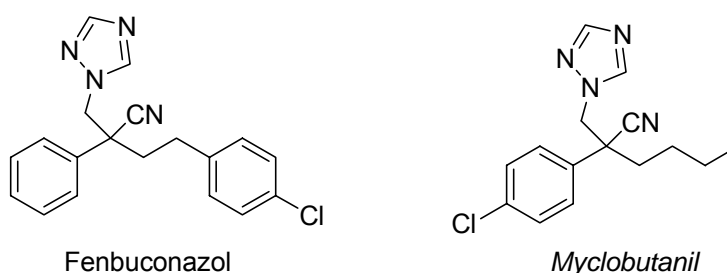


Figura 4.1

A parte de estos compuestos agroquímicos, también se pueden encontrar descritos en la bibliografía diversos fármacos que contienen en su estructura una subunidad de fenilacetoneitrilo (*Figura 4.2*). Todo ellos tiene en común el modo de

²⁰ D. S. Im, C. S. Cheong, S. H. Lee, B. H. Youn, S. C. Kim *Tetrahedron* **2000**, 56, 1309.

²¹ H. Itoh, H. Tanaka, H. Ohta, H. Takeshiba *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 909.

actuación en la célula ya que son considerados agentes bloqueante neuroselectivos de los canales de Ca^{2+} y son utilizados en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, migrañas y arritmias.

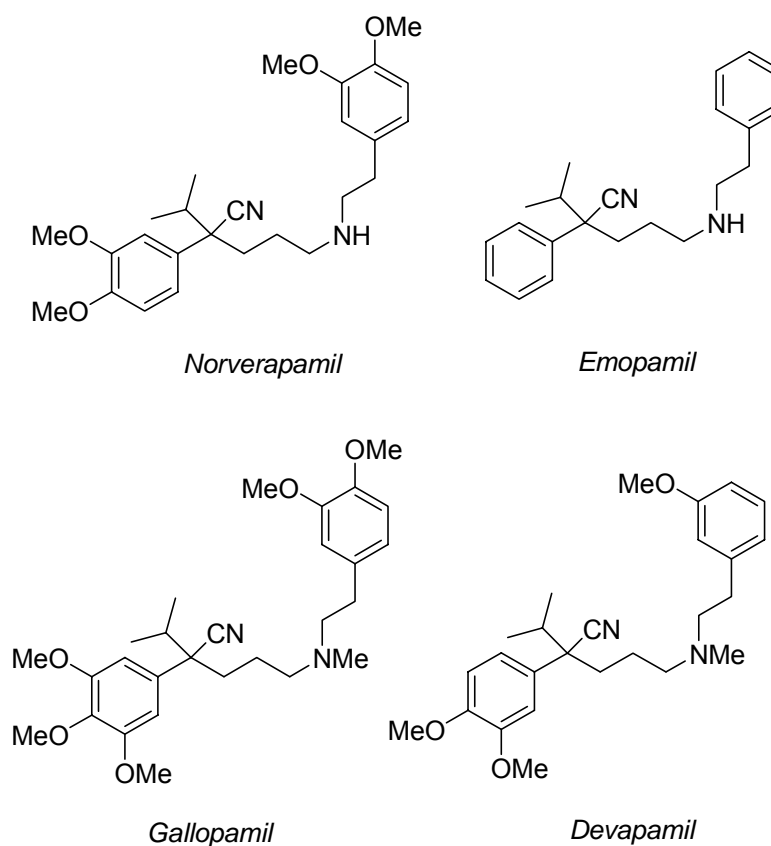
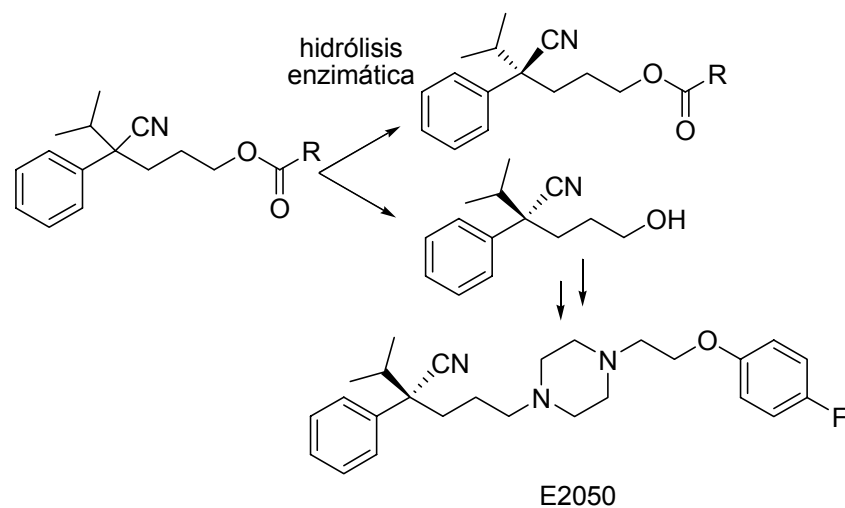


Figura 4.2

La mayoría de estos fármacos se comercializan al igual que los fungicidas y herbicidas en su versión racémica. Pero también se encuentran descritos en la bibliografía en su versión asimétrica, sirva como ejemplo la

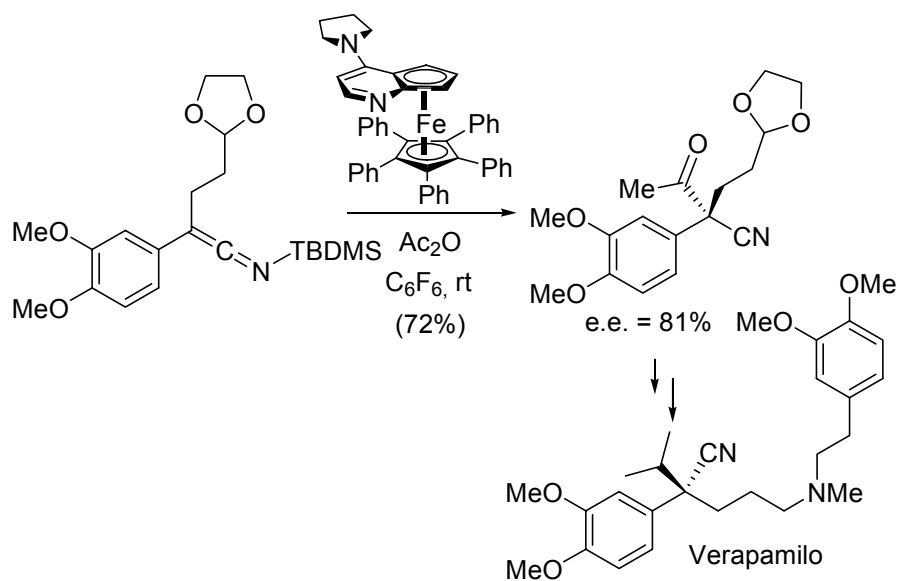
síntesis de E2050²², análogo de estos compuestos cuya síntesis se ha realizado mediante hidrólisis enzimática de un éster (*Esquema 4.5*).



Esquema 4.5

O la síntesis del Verapamilo, el primer bloqueante del canal de sodio que se comercializó en Estados Unidos y que ha sido preparado mediante acilación asimétrica de sililceteniminas (*Esquema 4.6*).

²² Y. Norimine, N. Yamamoto, Y. Suzuki, T. Kimura, K. Kawano, K. Ito, S. Nagato, Y. Iimura, M. Yonaga *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1493.



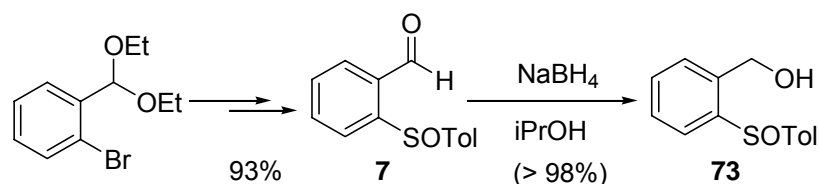
Esquema 4.6

Viendo la gran utilidad que poseen los fenilacetoni-trilos sustituidos y siguiendo en la misma línea de investigación sobre el estereocontrol ejercido por el grupo sulfinilo en posiciones bencílicas, describiremos en el siguiente apartado los resultados obtenidos cuando se hace reaccionar el anión de [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetoni-trilo con diferentes haluros de alquilo tanto para la creación de carbonos terciarios como cuaternarios.

4.1.2 Síntesis del producto de partida (S)-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetoni-trilo (75).

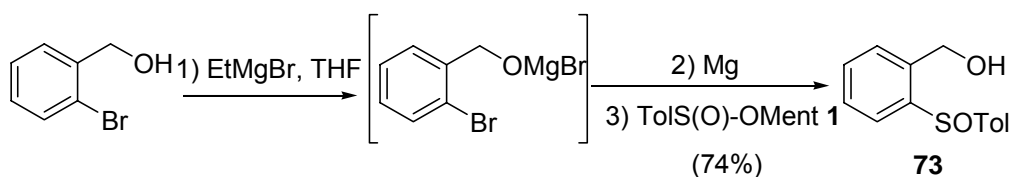
Para abordar la síntesis del sustrato de partida nos decantamos por la sustitución con cianuro de un buen grupo saliente en la posición bencílica que a su vez fue sintetizado a partir de un grupo hidroxilo al que se podía llegar

fácilmente desde el aldehído **7** sintetizado previamente. De esta forma se podría acceder al alcohol **73** en tres pasos de síntesis y con un rendimiento global del 93% (Esquema 4.7).



Esquema 4.7

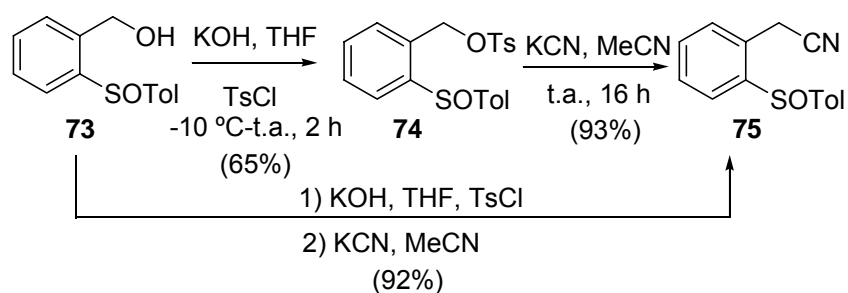
En la bibliografía podíamos encontrar un método directo para la síntesis del (S)-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]metanol²³ (**73**) aunque el rendimiento descrito era bastante modesto (47%). Aun así, decidimos probarlo ya que nos ahorra dos pasos de síntesis. Este método utiliza como sustrato de partida el 2-bromobencil alcohol, que tras una previa protección del grupo hidroxilo con EtMgBr , se formará el magnesiano en posición *orto* del anillo aromático y tras adición de sulfinato de mentilo **1** se llega a la obtención del alcohol deseado con un rendimiento del 74% (Esquema 4.8). Aunque el rendimiento es inferior al obtenido con la ruta sintética propuesta anteriormente (Esquema 4.7), la obtención del producto en una sola etapa sintética nos hace decantarnos por este método.



Esquema 4.8

²³ W. H. Pirkle, M. S. Hoeskstra *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1832.

Ahora solo queda transformar este alcohol en un buen grupo saliente, para ello se utilizó el cloruro de tosilato en medio básico, lo que nos permite obtener el tosilato **74** en un 65% de rendimiento (Esquema 4.8). Aunque la conversión fue completa, la purificación mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice provocaba la descomposición del producto lo que repercutía en su rendimiento. Por este motivo decidimos utilizar el tosilato sintetizado **74** sin purificación previa en la siguiente etapa sintética. La sustitución del grupo tosilato por cianuro empleando KCN en MeCN dio el [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo **75** con un rendimiento global del 92% para ambas etapas (Esquema 4.9).



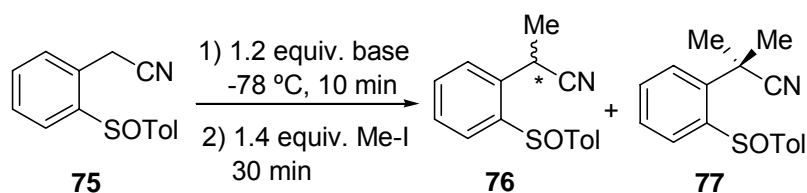
Esquema 4.9

De esta forma obtenemos el fenilacetonitrilo **75** deseado en tres pasos de síntesis con dos purificaciones y con un rendimiento global del 68%.

4.1.3 Síntesis de 2-alkil-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetoniros 76,78,80-84.

Una vez obtenido el producto de partida procedemos a estudiar la diastereoselectividad de la reacción en la introducción de un primer electrófilo. En primer lugar estudiaremos el Me-I como electrófilo probando diferentes bases, disolventes y aditivos que puedan afectar la estereoselectividad del proceso. Los resultados obtenidos quedan recogidos en la *Tabla 4.1*.

Tabla 4.1 Reacción de fenilacetonirol 75 con Me-I.

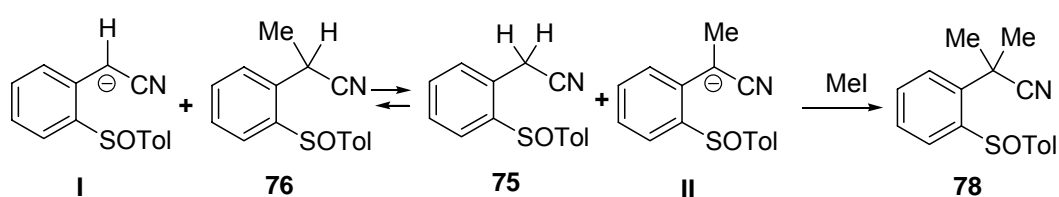


| Entrada | Base | Disolvente | r.d. ^a (Rto. %) |
|---------|---------------|---------------------------------|----------------------------|
| 1 | LiHMDS | THF | 49:51 (76) ^b |
| 2 | KHMDS | THF | 50:50 (74) ^b |
| 3 | LiHMDS | Tolueno | 65:35 |
| 4 | KHMDS | Tolueno | 46:53 |
| 5 | LiHMDS | CH ₂ Cl ₂ | 72:28 |
| 6 | KHMDS | CH ₂ Cl ₂ | 50:50 |
| 7 | LiHMDS | Et ₂ O | — ^c |
| 8 | KHMDS | Et ₂ O | — ^c |
| 9 | LiHMDS/12-C-4 | THF | 57:43 |
| 10 | KHMDS/18-C-6 | THF | 52:48 |

a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

- b) Se obtiene también un 20% y 21% respectivamente del producto dimetilado **77**.
 c) No hay reacción, se recupera el producto de partida inalterado

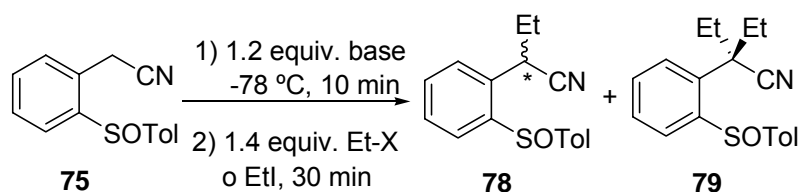
Como podemos ver en esta *Tabla 4.1*, en ningún caso se obtienen diastereoselectividades destacables obteniendo el mejor resultado para el caso de la utilización LiHMDS como base en CH₂Cl₂ donde se llega a una mezcla de ambos diastereoisómeros en proporción 72:28 (*Tabla 4.1*, entrada 5). También podemos destacar que el uso de THF como disolvente produce un subproducto que proviene de la doble metilación **77** de la posición bencílica (*Tabla 4.1*, entrada 1 y 2). Este producto aparece por efecto de equilibración entre los aniones que provienen del [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo (**75**) y 2-metil-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo **76** (*Esquema 4.10*, **I** y **II**), ya que una vez introducido el primer resto metílico sigue habiendo anión en el medio que podría arrancar el segundo protón bencílico y reaccionar con otra molécula de Me-I que se encuentra en exceso. En principio no parece una explicación lógica ya que la acidez del hidrógeno del carbono terciario (*Esquema 4.10*, **II**) es menor que la del secundario (*Esquema 4.10*, **I**) pero en ensayos realizados con defecto de base y electrófilo sigue apareciendo este subproducto **77**, que a su vez y como sería lógico, también aparece producto de partida sin reaccionar (*Esquema 4.10*).



Esquema 4.10

La utilización de Me-I como electrófilo no reporto buenos resultados debido probablemente a las pocas restricciones estéricas que poseen tanto el anión como el electrófilo. Decidimos por tanto, utilizar un electrófilo de mayor tamaño para ver si un aumento del volumen estérico hacia mas selectiva la entrada del electrófilo. Para ello pasamos a utilizar el triflato de etilo y Et-I y los resultados obtenidos aparecen recogidos en la *Tabla 4.2*.

Tabla 4.2 Reacción de fenilacetoni-trilo **75** con Et-X.



| Entrada | Electrófilo | Base | Disolvente | Temp. | r.d. ^a (Rto. %) |
|---------|-------------|--------|---------------------------------|---------------|----------------------------|
| 1 | Et-OTf | LiHMDS | THF | -78 °C | 36:64 (77) ^b |
| 2 | Et-OTf | KHMDS | THF | -78 °C | 48:52 (78) ^b |
| 3 | Et-OTf | LiHMDS | CH ₂ Cl ₂ | -78 °C | 34:66 |
| 4 | Et-I | LiHMDS | THF | -78 °C → t.a. | 46:54 ^c |

a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

b) Se obtiene también un 11% y 13% respectivamente del producto dietilado **79**.

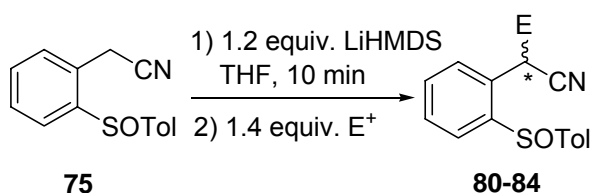
c) No hay reacción a -78 °C y se incrementa a temperatura ambiente (8 h).

Al igual que en el caso de Me-I, tampoco se obtienen buenos resultados en cuanto a la diastereoselectividad de la reacción (*Tabla 4.2*, entrada 1-4). Podemos observar igualmente la aparición del subproducto dietilado **79** aunque en menor rendimiento, esto puede ser debido al mayor impedimento estérico del carbono terciario y/o a que la acidez del hidrógeno bencílico es inferior que en el caso del producto metilado **76**. También se puede destacar que a -78 °C, el Et-I no

reacciona y es necesario aumentar la temperatura de reacción para conseguir el producto monosustituido **78** (Tabla 4.2, entrada 4).

Viendo estos desalentados resultados en cuanto a la diastereoselectividad en el carbono bencílico terciario, decidimos sintetizar una serie de compuestos 2-alquil-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo con el objetivo de estudiar la cuaternización de la posición bencílica. En principio la diastereoselectividad de la reacción no sería importante ya que como hemos visto hasta ahora, la reacción de cuaternización es independiente del diastereoisómero de partida utilizado tanto para el caso de cianhidrinas (apartado 3.1.2) como aminonitrilos (apartado 3.2.2) y esperamos que ocurra lo mismo para los derivados de fenilacetonitrilos. Elegimos una serie de electrófilos que hacemos reaccionar con el anión de fenilacetonitrilo **75**. Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3 Síntesis de 2-alquil-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilo **80-84**.



| Entrada | Electrófilo | Temp. | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|------------------------------------|-------------|--------|-----------|----------------------------|
| 1 | Pr-I | -78 °C | 24 h | 80 | — ^b |
| 2 | Pr-I | t.a. | 15 min | 80 | 43:57 (84) |
| 3 | iPr-I | -78 °C→t.a. | 8 h | 81 | 39:61 ^a (52) |
| 4 | iPr-I | t.a. | 1 h | 81 | 40:60 (81) |
| 5 | iBu-I | t.a. | 1 h | 82 | 50:50 (75) |
| 6 | PhC ₂ H ₄ Br | t.a. | 30 min | 83 | 34:66 (85) |
| 7 | PhCH ₂ Br | -78 °C | 4 h | 84 | 45:55 (75) |

8 PhCH₂Br t.a. 15 min 84 34:66 (78)

a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

b) No hay reacción a -78 °C.

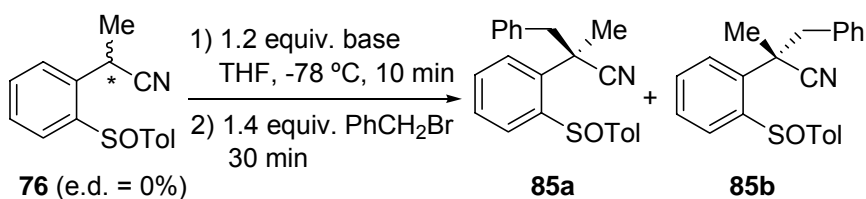
De estos resultados podemos destacar que los electrófilos mas impedidos no reaccionan a baja temperatura (*Tabla 4.3*, entrada 1 y 3) y solo lo hace el bromuro de bencilo (*Tabla 4.3*, entrada 7) aunque la diastereoselectividad es muy baja. En general, la estabilidad del anión permite realizar las reacciones a temperatura ambiente lo que acorta enormemente los tiempos de reacción (15-60 min) y en todos los casos se obtiene el producto con un buen rendimiento.

Para todos los electrófilos ensayados, la mezcla de diastereoisómeros obtenidos no pudo ser separada por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y se utilizaran como mezcla de ambos en el siguiente objetivo de la memoria, la cuaternización de fenilacetoni-trilos.

4.1.4 Síntesis de 2,2-dialquil-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetoni-trilo.

Los primeros estudios realizados sobre la cuaternización de la posición bencílica, se realizaron sobre anión del sustrato 2-metil-fenilacetoni-trilo **76**. Como electrófilo se usó el bromuro de bencilo y se ensayaron diferentes bases y disolventes. Los diferentes resultados se recogen en la *Tabla 4.4*.

Tabla 4.4 Reacción del derivado metilo **76** con bromuro de bencilo.



| Entrada | Base | Disolvente | Temp. | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|---------------|---------------------------------|--------|----------------------------|
| 1 | LiHMDS | THF | -78 °C | 74:26 (77) |
| 2 | LiHMDS/12-C-4 | THF | -78 °C | 80:20 (79) |
| 3 | KHMDS | THF | -78 °C | 57:43 (84) |
| 4 | KHMDS/16-C-8 | THF | -78 °C | 87:13 (86) |
| 5 | NaHMDS | THF | -78 °C | 10:90 (84) |
| 6 | KHMDS/16-C-8 | THF | -95 °C | 89:11 |
| 7 | LiHMDS | CH ₂ Cl ₂ | -78 °C | 64:36 |

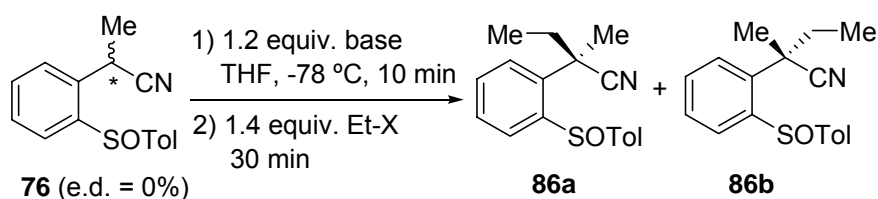
a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

Como podemos ver en la *Tabla 4.4*, el uso de las bases LiHMDS y KHMDS dan diastereoselectividades de moderadas a prácticamente nulas (*Tabla 4.4*, entrada 1 y 3) pero cuando hacemos uso de estas bases en combinación con sus éteres corona correspondientes, las diastereoselectividades mejoran bastante destacando el uso de KHMDS/18-corona-6 que permite obtener el producto cuaternizado **85a** + **85b** en una proporción diastereoisomérica de 87:13 y un rendimiento del 86% (*Tabla 4.4*, entrada 4). El resultado más destacado lo podemos encontrar con el empleo de NaHMDS como base ya que a parte de obtener una elevada diastereoselectividad, el proceso se mostró altamente diastereodivergente dando como producto mayoritario el diastereoisómero contrario al obtenido mediante el empleo de LiHMDS y KHMDS (*Tabla 4.4*, entrada 5). Una disminución de la temperatura de reacción mejoro ligeramente la diastereoselectividad (*Tabla 4.4*, entrada 6) y el uso de CH₂Cl₂ como disolvente no mejoró los resultados hasta ahora obtenido (*Tabla 4.4*, entrada 7). Ya por ultimo,

destacar que los rendimientos obtenidos en estas reacciones de cuaternización se encuentran entre el 77% y 86%.

De momento y aunque las diastereoselectividades no son totales, hemos encontrado un proceso altamente estereodivergente, por lo que pasaremos a continuación a observar esta tendencia con otros electrófilo. A partir del mismo anión utilizado en la reacción anterior pasamos a continuación a estudiar la diastereoselectividad del proceso utilizando como electrófilo yoduro de etilo o triflato de etilo. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la *Tabla 4.5*.

Tabla 4.5 Reacción del derivado metilo **76** con Et-X.



| Entrada | Electrófilo | Base | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|-------------------|--------------|----------------------------|
| 1 | Et-I ^b | KHMDS/18-C-6 | 86:14 (84) |
| 2 | Et-I ^b | NaHMDS | 6:94 (75) |
| 3 | Et-OTf | KHMDS/18-C-6 | 89:11 (81) |
| 4 | Et-OTf | NaHMDS | 33:67 (78) |

a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

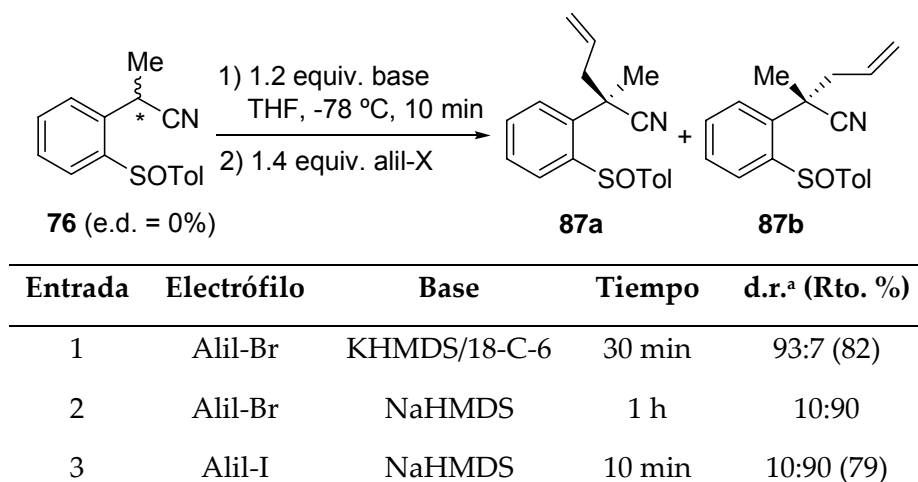
b) Los tiempos de reacción se incrementan en 2 y 4 h respectivamente.

En esta ocasión solo se ensayó la reacción de cuaternización con KHMDS/18-corona-6 y NaHMDS ya que habían descostrado anteriormente ser las bases más eficaces en cuanto a la diastereoselectividad de la reacción. Como podemos ver en la *Tabla 4.5* con el uso de Et-I como electrófilo y el empleo las dos bases anteriormente citadas, la reacción vuelve a comportarse de manera

estereodivergente (*Tabla 4.5*, entrada 1 y 2) con elevadas diastereoselectividades y rendimientos. En esta ocasión, los tiempos de reacción se alargan hasta las 4 h por lo que decidimos probar con un electrófilo mas activo como fue el Et-OTf, de esta manera los tiempos de reacción disminuyen a 30 min para el uso KHMDS/18-corona-6 mejorando ligeramente la proporción diastereoisomérica (*Tabla 4.5*, entrada 3) y a 1 h cuando el NaHMDS es usado como base disminuyendo gravemente a la diastereoselectividad (*Tabla 4.5*, entrada 4). Los rendimientos de esta reacción al igual que en el caso anterior siguen siendo buenos y van desde el 75% al 84%.

Ya por último decidimos probar un tercer electrófilo en las condiciones encontradas donde se da el proceso diastereodivergente. Este electrófilo es el bromuro de alilo y los resultados se recogen en la *Tabla 4.6*.

Tabla 4.6 Reacción del derivado metilo **76** con alil-X.



a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

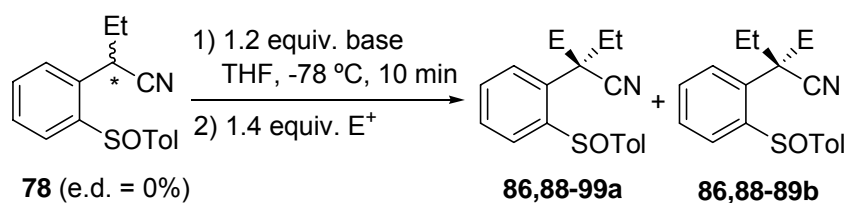
Volvemos a observar el mismo comportamiento de ambas bases pero en este caso la reactividad empeora drásticamente cuando se emplea el NaHMDS como base y bromuro de alilo como electrófilo ya que se observa un 10% de

producto de partida tras 4 h de reacción (Tabla 4.6, entrada 2). En cambio el empleo de yoduro de alilo redujo este tiempo a 10 min mientras que la diastereoselectividad se mantenía inalterada (Tabla 4.6, entrada 3).

A continuación, veremos un resumen de los resultados obtenidos con los demás 2-alkil-[2-(*p*-tolisulfinil)fenil]acetoni-trilos sintetizados. Aparte del empleo de KHMDS y NaHMDS como base se siguieron probando otras bases, disolventes y temperaturas pero en todos los casos los mejores resultados vuelven a pertenecer al uso de estas dos bases.

Empezaremos por el derivado etílico **78**, sobre el cual se va a ensayar la reacción de cuaternización con diferentes electrófilos como bromuro de bencilo, yoduro de metilo y bromuro de etilo. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 4.7.

Tabla 4.7 Reacción del derivado etilo **78** con diferentes electrófilos.



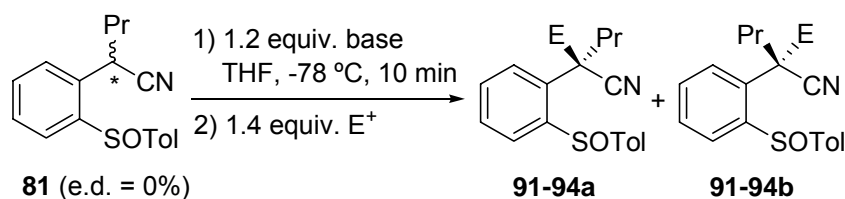
| Entrada | Electrófilo | Base | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|----------------------|--------------|--------|------------------|----------------------------|
| 1 | PhCH ₂ Br | KHMDS/16-C-8 | 30 min | 88a + 88b | 88:12 (82) |
| 2 | PhCH ₂ Br | NaHMDS | 30 min | 88a + 88b | 15:85 (79) |
| 3 | Me-I | KHMDS/16-C-8 | 20 min | 86a + 86b | 27:73 (84) |
| 4 | Me-I | NaHMDS | 30 min | 86a + 86b | 93:7 (86) |
| 5 | Alil-Br | KHMDS/16-C-8 | 45 min | 89a + 89b | 94:6 (83) |
| 6 | Alil-Br | NaHMDS | 1 h | 89a + 89b | 16:84 (78) |
| 7 | Alil-I | NaHMDS | 15 min | 89a + 89b | 17:83 (82) |

a) Proporción diastereoisomérica medida en base a los espectros de ¹H RMN.

En todos los casos ensayados se sigue manteniendo la diastereodivergencia del proceso obteniéndose elevados rendimientos para los productos cuaternizados (78-86%). Entre estos resultados cabe destacar la utilización de NaHMDS como base y Me-I como electrófilo (*Tabla 4.7*, entrada 4) que presenta una proporción de diastereoisómeros **86a** + **86b** de 93:7, o el uso de KHMDS/18-corona-6 y bromuro de alilo (*Tabla 4.7*, entrada 5) que permite obtener el producto cuaternizado **89a** + **89b** en una proporción del 94:6. También cabe destacar que el empleo del derivado de metilo **76** con KHMDS/18-corona-6 como base y Et-I como electrófilo y el derivado etílico **78** con NaHMDS como base y Me-I como electrófilo dan el mismo producto cuaternizado **86a**, lo que sugiere un mismo intermedio de reacción común para todos los aniones que provoca el acercamiento del electrófilo por la misma cara diastereotópica del anión. De la misma forma, el metilfenilacetoniitrilo **76** con NaHMDS y Et-I y etilfenilacetoniitrilo **78** con KHMDS/18-corona-6 con Me-I dan el mismo diastereoisómero **86b** como producto mayoritario.

El siguiente anión estudiado será el derivado de propilo **80**, nos enfrentamos ante un aumento del impedimento estérico considerado respecto al derivado metílico **76**, en principio y desde en punto de vista de la estereoselección esto nos puede favorecer, pero evidentemente podría tener consecuencias en el rendimiento de la reacción. Los electrófilos ensayados serán los mismos utilizados en el caso anterior pero también se incluye el triflato de etilo (*Tabla 4.8*).

Tabla 4.8 Reacción del derivado propilo **80** con diferentes electrófilos.



| Entrada | Electrófilo | Base | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|----------------------|--------------|--------|------------------|----------------------------|
| 1 | PhCH ₂ Br | KHMDS/16-C-8 | 30 min | 90a + 90b | 88:12 (83) |
| 2 | PhCH ₂ Br | NaHMDS | 3 h | 90a + 90b | 12:88 (78) |
| 3 | Me-I | KHMDS/16-C-8 | 30 min | 91a + 91b | 73:27 (83) |
| 4 | Me-I | NaHMDS | 1 h | 91a + 91b | 7:93 (79) |
| 5 | Et-OTf | KHMDS/16-C-8 | 30 min | 92a + 92b | 63:37 (79) |
| 6 | Et-OTf | NaHMDS | 2 h | 92a + 92b | 48:52 (81) |
| 7 | Alil-Br | KHMDS/16-C-8 | 30 min | 93a + 93b | 92:8 (79) |
| 8 | Alil-Br | NaHMDS | 3 h | 93a + 93b | 23:77 (74) |
| 9 | Alil-I | NaHMDS | 10 min | 93a + 93b | 21:79 (81) |

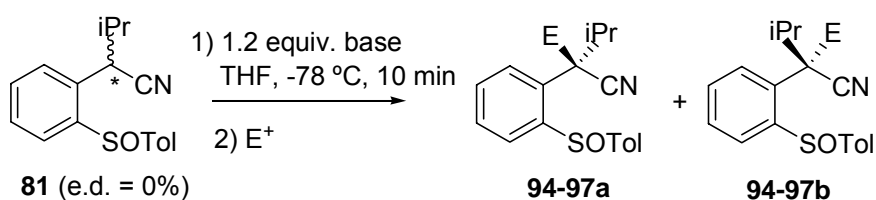
a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

Como se puede ver en los datos recogidos en esta tabla, los rendimientos no se ven afectados por el mayor impedimento estérico del anión pero si lo hace en algunos casos concretos la diastereoselectividad del proceso, siendo muy acusada para el uso de Et-OTf como electrófilo que llega a ser prácticamente nula (Tabla 4.8, entrada 5 y 6). La posible interacción de los oxígenos de este electrófilo con el anión formado podría ser la clave para este empeoramiento de la diastereoselección. Para intentar mejorar estos resultados se empleo como electrófilo el yoduro de etilo pero no hubo reacción recuperando el producto de partida inalterado después de 12 h de reacción a -78 °C, solo se consiguió que el anión del derivado propilo **80** reaccionará con el yoduro de etilo cuando la reacción se llevaba a cabo a temperatura ambiente pero la diastereoselectividad

fue nula. También se observó una ligera disminución para el anión formado con KHMDS y Me-I como electrófilo (*Tabla 4.8*, entrada 3) y para el caso de NaHMDS y bromuro de alilo (*Tabla 4.8*, entrada 8). El resto de los casos ensayados mostraron un comportamiento similar a lo visto anteriormente tanto en diastereoselectividad como en rendimiento.

En el cuarto caso estudiado, trataremos el anión del derivado de isopropilo **81** con los mismos electrófilos usados anteriormente. En este caso, fue necesario un aumento en los equivalentes del electrófilo (3 equivalentes) ya que a excepción del yoduro de metilo, en todos los demás casos, la conversión no era completa y debido al alto impedimento estérico el anión se hidrolizaba antes de reaccionar. Los resultados se encuentran recogidos en la *Tabla 4.9*.

Tabla 4.9 Reacción del derivado isopropilo **81** con diferentes electrófilos.



| Entrada | Electrófilo | Base | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|-----------------------------------|--------------|--------|------------------|----------------------------|
| 1 | PhCH ₂ Br ^b | KHMDS/16-C-8 | 40 min | 94a + 94b | 87:13 (79) |
| 2 | PhCH ₂ Br ^b | NaHMDS | 4 h | 94a + 94b | 10:90 (77%) |
| 3 | Me-I | KHMDS/16-C-8 | 30 min | 95a + 95b | 73:27 (84) |
| 4 | Me-I | NaHMDS | 1 h | 95a + 95b | 8:92 (83) |
| 5 | Et-OTf ^b | KHMDS/16-C-8 | 2 h | 96a + 96b | 94:6 (84) |
| 6 | Et-OTf ^b | NaHMDS | 4 h | 96a + 96b | 59:41 (76) |
| 7 | Alil-Br ^b | KHMDS/16-C-8 | 2 h | 97a + 97b | 95:5 (74) |
| 8 | Alil-Br ^b | NaHMDS | 6 h | 97a + 97b | 10:90 (69) |

9 Alil-I NaHMDS 45 min **97a + 97b** 11:89 (81)

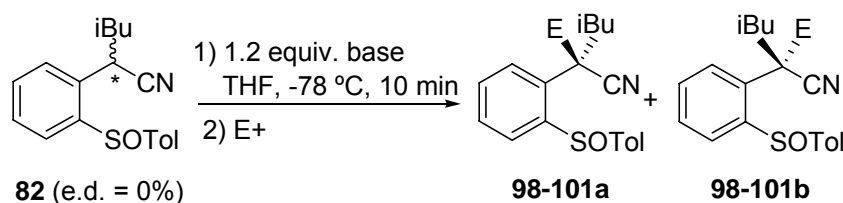
a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ^1H RMN.

b) Se emplean 3 equivalentes de electrófilo.

Tanto los rendimientos como las diastereoselectividades se mantienen en los mismos intervalos que en los anteriores casos. Cuando usamos el triflato de etilo como electrófilo, solo el anión formado con NaHMDS sufre una disminución drástica de la diastereoselectividad (*Tabla 4.9*, entrada 6). También podemos observar como un mayor impedimento estérico del anión rinde mejores diastereoselectividades llegando a una proporción 95:5 cuando el bromuro de alilo se emplea como electrófilo (*Tabla 4.9*, entrada 7) ó un 94:6 para el triflato de etilo (*Tabla 4.9*, entrada 5) ó un 8:92 para el yoduro de metilo (*Tabla 4.9*, entrada 4). Los tiempos de reacción disminuyen con los electrófilos más reactivos como es el caso del yoduro de alilo (*Tabla 4.9*, entrada 9).

El siguiente anión ensayado es el que proviene del derivado isobutilo **82**, al igual que en el caso anterior el impedimento estérico del anión formado no permitía completar las reacciones por lo que fue necesario incrementar los equivalentes de electrófilo para todos los caso a excepción del yoduro de metilo y yoduro de alilo. Los resultados se recogen en la *Tabla 4.10*.

Tabla 4.10 Reacción del derivado isobutilo **82** con diferentes electrófilos.



| Entrada | Electrófilo | Base | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|-----------------------------------|--------------|--------|------------------|----------------------------|
| 1 | PhCH ₂ Br ^b | KHMDS/18-C-6 | 30 min | 98a + 98b | 88:12 (91) |

| | | | | | |
|---|-----------------------------------|--------------|--------|--------------------|------------|
| 2 | PhCH ₂ Br ^b | NaHMDS | 3 h | 98a + 98b | 24:76 (85) |
| 3 | Me-I | KHMDS/18-C-6 | 30 min | 99a + 99b | 75:25 (79) |
| 4 | Me-I | NaHMDS | 1 h | 99a + 99b | 19:81 (76) |
| 5 | Et-OTf ^b | KHMDS/18-C-6 | 1 h | 100a + 100b | 87:13 (75) |
| 6 | Et-OTf ^b | NaHMDS | 3 h | 100a + 100b | 21:79 (72) |
| 7 | Alil-Br ^b | KHMDS/18-C-6 | 1 h | 101a + 101b | 98:2 (76) |
| 8 | Alil-Br ^b | NaHMDS | 3 h | 101a + 101b | 64:36 (71) |
| 9 | Alil-I | NaHMDS | 10 min | 101a + 101b | 62:38 (81) |

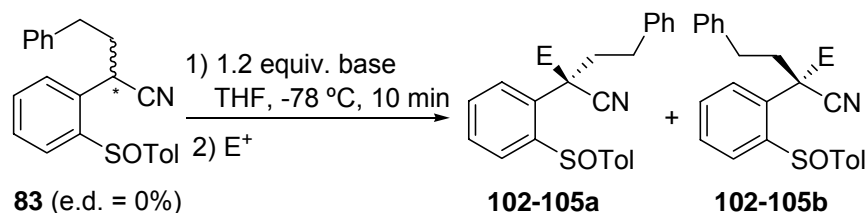
a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

b) Se emplean 3 equivalentes de electrófilo.

Los resultados obtenidos se mantienen en la misma línea que los hasta ahora conseguidos y solo se pueden destacar la enorme diastereoselectividad conseguida mediante el uso de KHMDS como base y bromuro de alilo como electrófilo llegando a una proporción 98:2 de **101a + 101b** (*Tabla 4.10*, entrada 7), a su vez los peores resultados se obtuvieron con el mismo electrófilo y el empleo de NaHMDS como base donde se rompe la estereodivergencia del proceso dando como diastereoisómero mayoritario el epímero **a** (*Tabla 4.10*, entrada 8 y 9).

El siguiente caso a estudiar se trata del derivado feniletilo **83** y es de especial interés ya que nos serviría al igual que en el caso del derivado de isopropilo **81**, como estudio previo en una posible síntesis estereoselectiva del febuconazol (*Figura 4.1*). Los resultados obtenidos en la reacción del correspondiente anión con los mismos electrófilos se encuentran recogidos en la *Tabla 4.11*.

Tabla 4.11 Reacción del derivado feniletilo **83** con diferentes electrófilos.



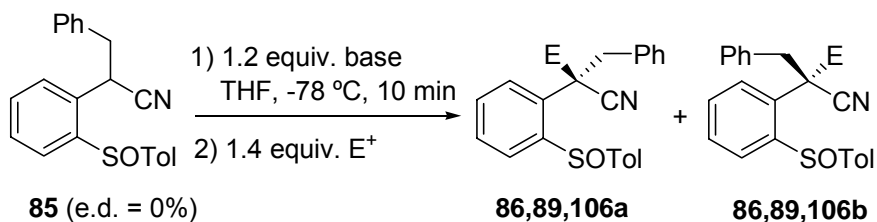
| Entrada | Electrófilo | Base | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|----------------------|--------------|--------|--------------------|----------------------------|
| 1 | PhCH ₂ Br | KHMDS/18-C-6 | 30 min | 102a + 102b | 90:10 (90) |
| 2 | PhCH ₂ Br | NaHMDS | 1 h | 102a + 102b | 11:89 (81) |
| 3 | Me-I | KHMDS/18-C-6 | 30 min | 103a + 103b | 83:17 (86) |
| 4 | Me-I | NaHMDS | 1 h | 103a + 103b | 9:91 (81) |
| 5 | Et-OTf | KHMDS/18-C-6 | 1 h | 104a + 104b | 79:21 (96) |
| 6 | Et-OTf | NaHMDS | 2 h | 104a + 104b | 50:50 (92) |
| 7 | Alil-Br | KHMDS/18-C-6 | 1 h | 105a + 105b | 96:4 (83) |
| 8 | Alil-Br | NaHMDS | 2 h | 105a + 105b | 28:72 (51) |
| 9 | Alil-I | NaHMDS | 10 min | 105a + 105b | 17:83 (84) |

a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ¹H RMN.

Para el anión de derivado **83**, la diastereoselectividad vuelve a disminuir cuando se usa el triflato de etilo como electrófilo y NaHMDS como base donde es completamente nula (*Tabla 4.11*, entrada 6). La diastereodivergencia vuelve a fallar para el bromuro de alilo (*Tabla 4.11*, entrada 8). Y por lo general los rendimientos obtenidos en todos los casos son superiores a los dados para los otros aniones.

Ya por último estudiaremos la diastereoselectividad del anión del derivado bencilo **84**. Los resultados quedan recogidos en la *Tabla 4.12*.

Tabla 4.12 Reacción del derivado bencilo **84** con diferentes electrófilos.

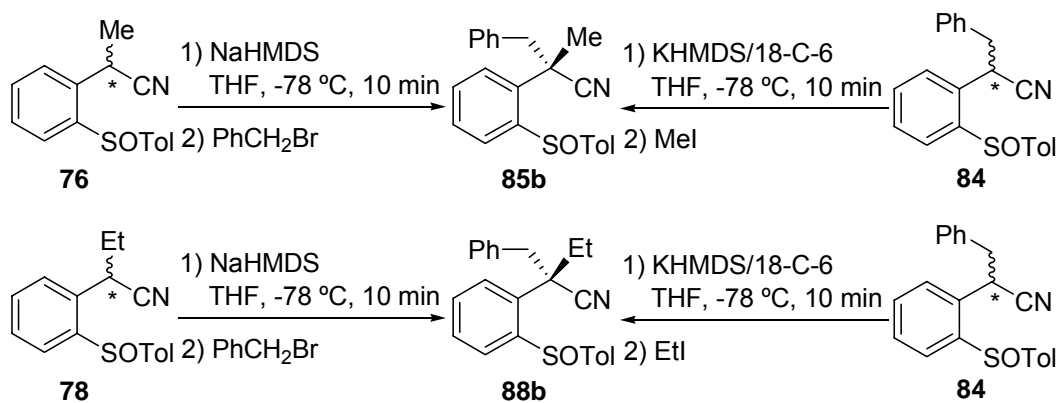


| Entrada | Electrófilo | Base | Tiempo | Producto | d.r. ^a (Rto. %) |
|---------|-------------|--------------|--------|--------------------|----------------------------|
| 1 | Me-I | KHMDS/18-C-6 | 30 min | 85a + 85b | 28:72 (81) |
| 2 | Me-I | NaHMDS | 30 min | 85a + 85b | 89:11 (78) |
| 3 | Et-OTf | KHMDS/18-C-6 | 1 h | 88a + 88b | 15:85 (88) |
| 4 | Et-OTf | NaHMDS | 2 h | 88a + 88b | 40:60 (79) |
| 5 | Alil-Br | KHMDS/18-C-6 | 1 h | 106a + 106b | 95:5 (77) |
| 6 | Alil-Br | NaHMDS | 2 h | 106a + 106b | 36:64 (69) |
| 7 | Alil-I | NaHMDS | 15 min | 106a + 106b | 33:77 (71) |

a) Proporción diastereoisomérica estimada en base a los espectros de ^1H RMN.

Al igual que ocurría con los demás aniones, la diastereoselectividades encontradas van desde pobres como vuelve a suceder utilizando NaHMDS como base y Et-OTf como electrófilo con una proporción diastereoisomérica de **88a + 88b** 40:60 (*Tabla 4.12*, entrada 4), hasta excelentes como es el caso del KHMDS/18-corona-6 como base y bromuro de alilo como electrófilo llegando a una proporción diastereoisomérica de del 95:5 (*Tabla 4.12*, entrada 5). Al igual que ocurría con los aniones del derivado metílico **76** y etílico **78** cuando reaccionaban con Et-I y Me-I respectivamente, el empleo del derivado bencílico **84** como producto de partida da mayoritariamente el diastereoisómero **85b** cuando reacciona con Me-I utilizando KHMDS/18-corona-6 como base, producto que se obtiene igualmente por reacción del derivado metílico **76** utilizando con NaHMDS como base y bromuro de bencilo como electrófilo. Este hecho también

se produce con el derivado etílico **78** y bencílico **84** cuando reaccionan con bromuro de bencilo y triflato de etilo respectivamente (*Esquema 4.11*).

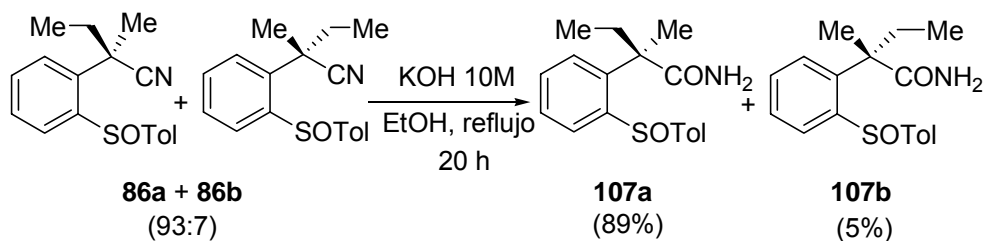


Esquema 4.11

En estas tablas han quedado reflejados los mejores resultados obtenidos en la reacción de cuaternización, pero también se han probado otros disolventes como tolueno, CH₂Cl₂ y Et₂O, así como otras bases: LiHMDS, *t*-BuOK, KOH y NaOH. Se ha realizado un barrido de temperaturas desde los 0 °C hasta -95 °C, donde se consiguieron los mejores excesos diastereoisoméricos, pero el leve aumento en la diastereoselectividad no compensaba el uso de esta temperatura. Ambos diastereoisómeros están actualmente en proceso de aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna.

4.1.5 Reacción de desulfinilación y correlación química.

Mediante las transformaciones directas más comunes del grupo nitrilo se podrían llegar a los derivados ácidos²⁴, amidas²⁵, aminas²⁶ o aldehídos²⁷. La transformación directa a ácidos se podría realizar tanto en medios ácidos como básicos, en principio el empleo de condiciones ácidas no resultaría tan interesante ya que generalmente conlleva una reducción del grupo sulfinilo a sulfenilo difícil de controlar. Por este motivo nos decidimos emplear condiciones básicas para esta hidrólisis. Cuando sometemos una mezcla diastereoisomérica del derivado **86a** + **86b** (93:7) a una disolución 10M de KOH a reflujo durante 20 h solo pudimos obtener la hidrólisis a las correspondientes amidas **107a** + **107b** en la misma proporción diastereoisomérica sin observar la hidrólisis a ácido, lo que podría ser explicado a el alto impedimento estérico que sufre el grupo nitrilo. Las amidas se obtuvieron con un elevado rendimiento y ambas pudieron ser separadas y purificadas por cromatografía en columna (*Esquema 4.12*).



Esquema 4.12

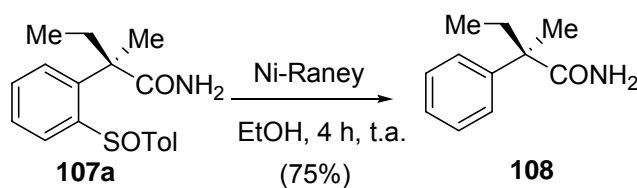
²⁴ M. Lukeman, J. C. Scaiano *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7698.

²⁵ X.-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries *J. Org. Chem.* **2000**, *69*, 2327.

²⁶ I. Erdelmeier, C. Tailhand-Lomont, J.-C. Yadan *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8152.

²⁷ J.-G. Ávila-Zárraga, M. Barroso, A. Covarrubías-Zúñiga, M. Romero-Ortega *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 389.

Una vez obtenida las amidas aisladas procedimos a realizar la correlación química de estas con (*R*)-2-fenil-2-metilbutanamida²⁸ descrita en la bibliografía con el fin de poder determinar su configuración. Solo tendríamos que llevar a cabo la reacción de desulfinilación que se realizó con níquel Raney en EtOH dando la amida **108** desulfinilada con un rendimiento del 75% (*Esquema 4.13*).

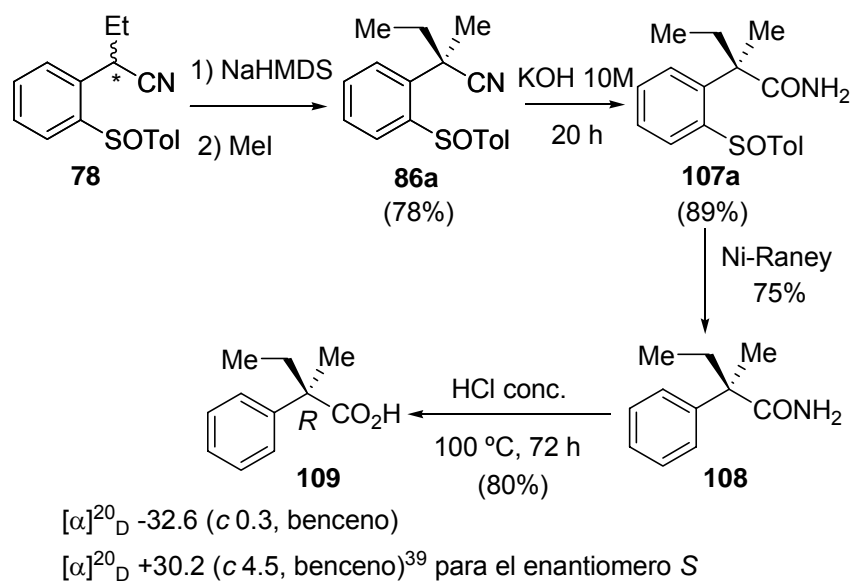


Esquema 4.13

La medición del poder rotatorio de esta amida nos revela la configuración del producto por comparación con la amida y el ácido²⁹ descrito previamente en la bibliografía (*Esquema 4.14*).

²⁸ D. J. Cram, J. D. Knight *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5835.

²⁹ A. M. Caperusso, A. Zampieri, L. A. Aronica, D. Banti *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1902; J. Wu, M. Mampreian, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4584.



Esquema 4.14

Existe cierta diferencia en el poder rotatorio medido del derivado amida **108**, lo que nos obliga a comprobar su pureza óptica para desestimar que no haya habido procesos de racemización. Para ello, decidimos hidrolizar esta amida a su correspondiente ácido **109** (Esquema 4.14), cuyo poder rotatorio es $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -32.6$ (*c* 0.3, benceno) si coincidía con el descrito en la bibliografía $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.2$ (*c* 4.5, benceno) para el enantiómero S}.

A partir de esta configuración conocida y el comportamiento diastereodivergente que han mostrado las reacciones de cuaternización de los diferente fenilacetoneitrilos, nos permiten asignar la configuración de todos los sustratos obtenidos asumiendo que la cara por la que entrará el electrófilo en el caso de utilizar NaHMDS como base será la contraria que cuando utilizamos KHMDS/18-corona-6.

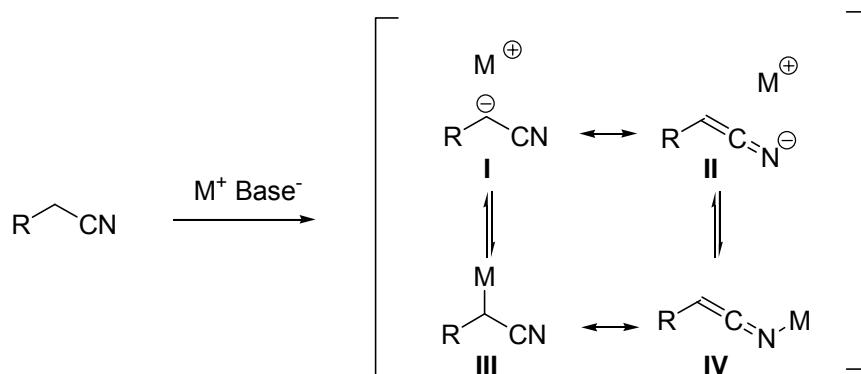
4.1.6 Propuesta mecanística.

Respecto a los aniones derivados de acetoniros, podemos encontrar descritos en la bibliografía varios artículos publicados³⁰. Su importancia en síntesis orgánica se debe al carácter electrón-atractor del grupo nitrilo que facilita la abstracción de su hidrógeno en posición α , la mínima demanda estérica de dicho grupo que posibilita la creación de carbonos cuaternarios y su sencilla transformación en multitud de grupos funcionales.

A pesar de los innumerables ejemplos que se pueden encontrar de la reacción de alquilación de acetoniros, la naturaleza exacta del anión ha resultado ser un tanto ambigua, reflejando la complejidad de los factores que entra en juego como los estados de agregación, el disolvente, la deslocalización de la carga o el efecto inductivo y/o mesómero del grupo nitrilo.

Mientras que el efecto inductivo (-I) del grupo nitrilo^b secundan un hibridación sp^3 del carbanión (*Esquema 4.15, I y III*), ya sea como par iónico íntimo o cargas separadas, la alta electronegatividad del nitrógeno y el efecto mesómero (-M) del grupo nitrilo sugieren un hibridación sp^2 , dando lugar a una especie de “cetenimina” (*Esquema 4.15, II y IV*).

³⁰ a) S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt *Org. React.* **1984**, *31*, 1; b) F. F. Fleming, B. C. Shook *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1; c) J. Y. L. Chung, R. Cvetovich, J. Amato, J. C. McWilliams, R. Reamer, L. DiMichele *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3593.



Esquema 4.15

Estos factores han sido estudiados mediante aproximaciones teóricas^{referencia} y espectroscópicas³¹ (IR, RMN y rayos-X). Los diferentes cristales estudiados por difracción de rayos-x descritos en la bibliografía (*Figura 4.3*; **III**^d, **VI**^e y **V**^f) nos muestran como los efectos mesómeros del grupo nitrilo son muy débiles, las diferencias en la distancia de enlace entre la especie neutra³² (valores teóricos de enlace C≡N → 1.14Å y enlace C=N → 1.29Å) y los diferentes carbaniones (enlace C=N → 1.17-1.19Å) son mínimas, lo que indica que solo existe una ligera disminución del carácter de triple enlace, mientras que sí se observa un cierto carácter de doble enlace entre el carbanión y el carbono del grupo nitrilo (1.38-1.40Å) con valores teóricos de enlace sencillo C-C → 1.54Å y

³¹ a) D. C. Croisat, J. Seyden-Penne, T. Strzalko, L. Wartski *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6435; b) A. Abboto, S. Bradamante, G. A. Pagani *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 449; c) G. Boche *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, 28, 277; d) G. Boche, M. Marsch, K. Harms *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 373; e) J. Baker, N. D. R. Barnett, D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, P. A. O'Neil *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 1366; f) G. Boche, M. Marsch, K. Harms *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6924.

³² J.-Y. Le Questel, M. Berthelot, C. Laurence *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 347; distancia de enlace obtenida de 5059 nitrilos de la base de datos estructural de Cambridge.

doble enlace $C=C \rightarrow 1.34\text{\AA}$, lo que se explica por la fuerte estabilización inductiva del grupo nitrilo³³.

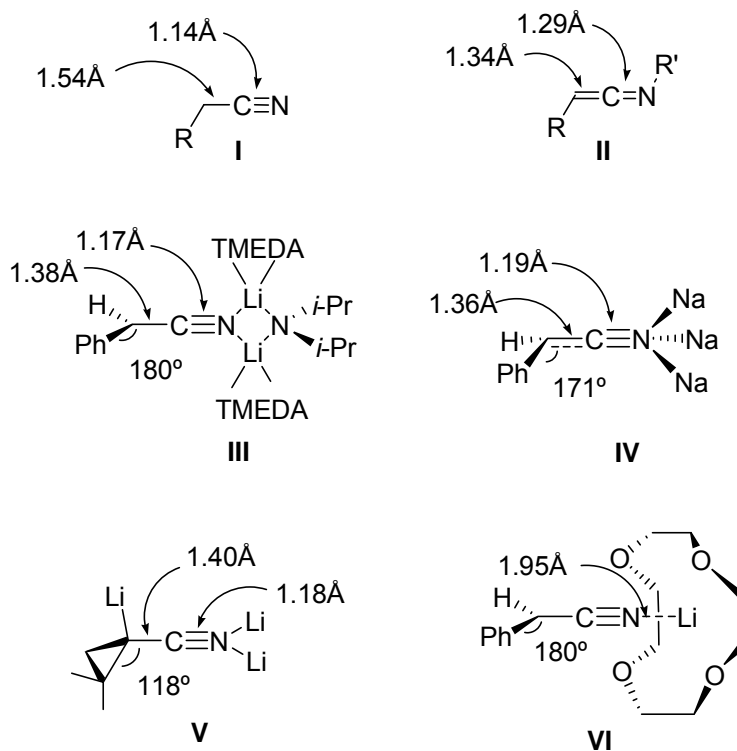


Figura 4.3

Según F. F. Fleming^{30b} una posible explicación a estos datos podría darse asumiendo la preferencia del carbono del grupo nitrilo por un orden superior a cuatro enlaces (Figura 4.4), de tal forma que se pueda explicar tanto el carácter de doble enlace como el de triple enlace entre el carbono contiguo al grupo nitrilo y él mismo.

³³ a) J. P. Richard, G. Williams, J. Gao *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 715; b) S. Bradamante, G. A. Pagani *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1035; c) S. K. Dayal, S. Ehrenson, R. W. Taft *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9113.

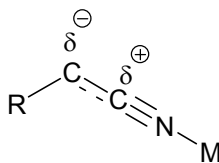


Figura 4.4

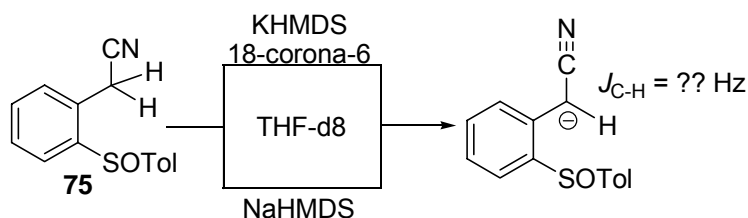
Respecto al grado de piramidalización de los carbaniones, podemos observar en la diferentes estructuras obtenidas por difracción de rayos-x que los α -arilacetronitrilos son totalmente planos³⁴ (Figura 4.3; **III**^d), mientras que los alquilnitrilos muestra una leve piramidalización (Figura 4.3; **VI**^e), llegando al ciclopropanonitrilo (Figura 4.3; **V**^f) donde la piramidalización es completa. Este comportamiento puede ser el responsable en la estereoselectividad de la reacción de alquilación de ciertos nitrilos³⁵.

Para establecer un posible mecanismo en las reacciones de alquilación de nuestros sustratos y que pueda explicar la estereodivergencia del proceso, en un principio, podemos asumir que el intermedio iónico será plano al tratarse de un fenilacetronitrilo (como ha quedado reflejado anteriormente a partir de las estructuras determinadas por difracción de rayos-x), y que los aniones formados, son configuracionalmente inestables ya que empleando mezclas diastereoisoméricas 50:50 como productos de partida, se alcanzan exceso diastereoisoméricos hasta un 96% de los productos cuaternizados. Para establecer el carácter de doble enlace entre el carbono bencílico y el grupo nitrilo decidimos realizar un experimento de resonancia magnética nuclear a partir del anión de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetronitrilo (**75**). El experimento consiste en la realización

³⁴ a) D. Enders, J. P. Shilvock *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359; b) I. Langlotz, M. Marsch, K. Harms, G. Z. Boche *Kristallography* **1999**, 214, 509; c) W. Zarges, Marsch, K. Harms, G. Z. Boche *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, 28, 1392.

³⁵ F. F. Fleming, B. C. Shook *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2885 y referencias citadas en el artículo.

de un HMQC acoplado a protón en THF deuterado a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ del anión del producto **75** (Esquema 4.16), del tal forma que el valor de la constante de acoplamiento $J_{\text{C-H}}$ nos dará una idea del carácter de doble enlace que posee el carbono bencílico.



Esquema 4.16

A partir de HMQC acoplado a protón realizado sobre el anión formado con KHMDS/18-corona-6 en THF deuterado y registrado a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, determinamos que la constante de acoplamiento $J_{\text{C-H}}$ es de 165.8 Hz, siendo los valores teóricos³⁶ para un carbono con hibridación sp^3 de $J_{\text{C-H}} = 136\text{ Hz}$ y para un carbono con hibridación sp^2 $J_{\text{C-H}} = 165\text{ Hz}$ (Figura 4.5), lo que indica el fuerte carácter de doble enlace que posee el anión de fenilacetoniros **75**. El desplazamiento químico (δ) para el protón bencílico es de 2.85 ppm, y para el carbono bencílico de 34.5 ppm; este resultado concuerda con el descrito en la bibliografía para un anión de fenilacetoniros^{31a} formado con KHMDS en THF donde el carbono bencílico aparece a 31.7 ppm, la variación del desplazamiento químico a campo bajo de nuestro sustrato se debe al efecto atractor del grupo sulfinilo unido al anillo aromático.

³⁶ M Hesse, H. Meier, B. Zeeh en “*Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica*”; Editorial Síntesis, 1999; p. 148.

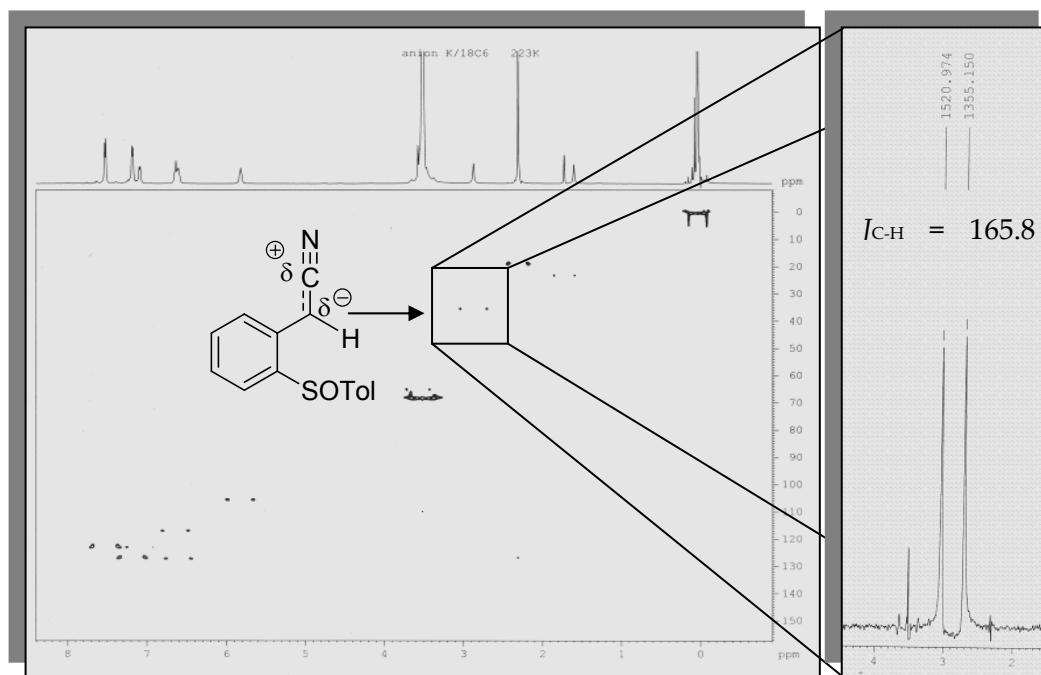


Figura 4.5

A partir de estos datos podemos determinar el elevado grado de carácter sp^2 que posee el carbono bencílico y que nos permite confirmar la planaridad del anión. El secuestro del catión K^+ por parte del éter 18-corona-6 nos permitiría asumir que no se encuentra coordinado ni al nitrógeno del grupo nitrilo ni al oxígeno sulfinílico. En cuanto al momento dipolar, la disposición de ambos grupos funcionales ($\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{S}\rightarrow\text{O}$) se encontrarán en direcciones opuestas para minimizarlo (Figura 4.6, A). Esta disposición del anión presentaría fuertes repulsiones estérica entre el grupo tolilo perteneciente al sulfóxido y el sustituyente en posición bencílica cuando este es diferente de hidrógeno (Figura 4.6, B) de tal forma que sería el grupo nitrilo (lineal y de reducido tamaño) el que se disponga en las proximidades del grupo sulfinilo, siendo este último responsable de la entrada del electrófilo por la cara menos impedida estéricamente y que será aquella contraria a la orientación del grupo tolilo unido

al átomo de azufre, hecho que nos explicaría la diastereoselectividad observada para el empleo de KHMDS y éter 18-corona-6 como sistema básico en la reacción de cuaternización de 2-sulfinilfenilacetoniros.

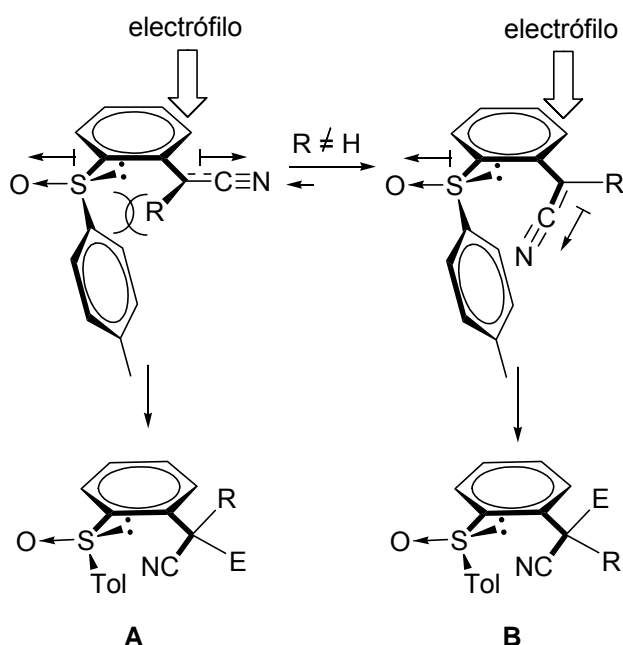


Figura 4.6

En cuanto al espectro de HMQC acoplado a protón realizado sobre el anión formado con NaHMDS en THF deuterado y registrado a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, podemos observar la existencia en proporciones equimoleculares de dos especies aniónicas cuyos desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento ($J_{\text{C-H}}$) corresponden por un lado a 4.15 ppm para ^1H , 19.5 ppm para ^{13}C y $J_{\text{C-H}} = 135.8$ Hz, y por otro a 3.05 ppm para ^1H , 35.8 ppm para ^{13}C y $J_{\text{C-H}} = 167.4$ Hz (Figura 4.7).

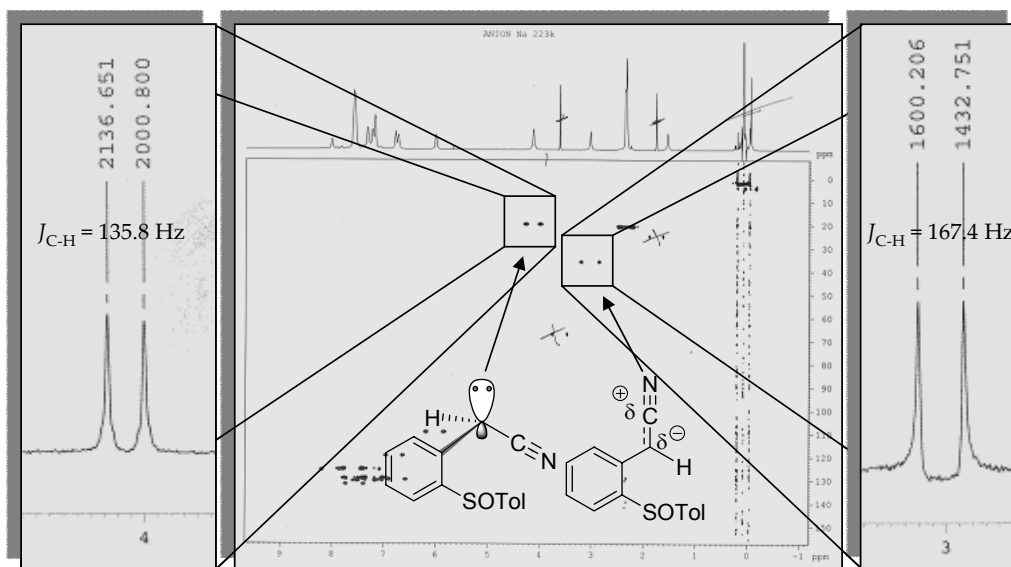


Figura 4.7

A partir de los datos obtenidos en el HMQC podemos deducir que existiría una especie con un elevado grado de carácter sp^2 ($J_{C-H} = 167.4$ Hz) en el carbono bencílico y que determina la planaridad del este al igual que ocurría para el caso de KHMDS/18-corona-6 (Figura 4.8).

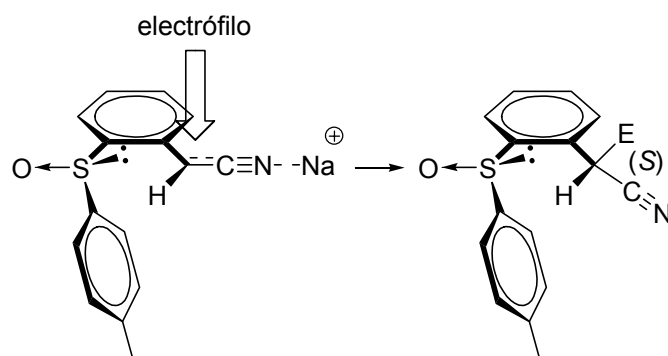


Figura 4.8

Pero por otra parte, también se aprecia la existencia de un carbono sp^3 ($J_{C-H} = 135.8$ Hz) que determina una disposición tetragonal del carbanión bencílico y que podría ser responsable de la obtención del diastereoisómero contrario a cuando se emplea KHMDS/18-corona-6 como base donde solo se observa la especie aniónica plana (Figura 4.5-6). Si se trata de un carbono sp^3 donde la carga no se encuentra deslocalizada en el grupo nitrilo, estará estabilizada por coordinación al Na^+ (Figura 4.9), que a su vez y al no encontrarse en el medio ningún agente capaz de secuestrar al catión, se encontrará coordinándose con el oxígeno sulfinílico, formando un quelato que en principio podría adoptar un conformación tipo silla o tipo bote (Figura 4.9, A y B). En nuestro grupo de investigación se han realizado cálculos teóricos referibles a este tipo de carbaniones, observando que la conformación tipo bote (Figura 4.9, A) esta más estabilizada al poseer el grupo sulfinílico y el anión bencílico en disposición ortogonal al anillo aromático que los separa. Esta estabilización viene dada por la posibilidad de conjugación con la nube π del anillo aromático.

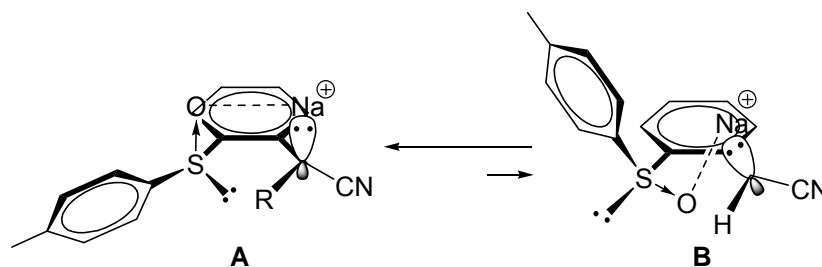


Figura 4.9

Por tanto, volvemos a encontrarnos en una situación similar a la anteriormente propuesta para el KHMDS, una vez determinada la conformación más estable, habrá que determinar la conformación reactiva viendo los efectos estéricos (Figura 4.10).

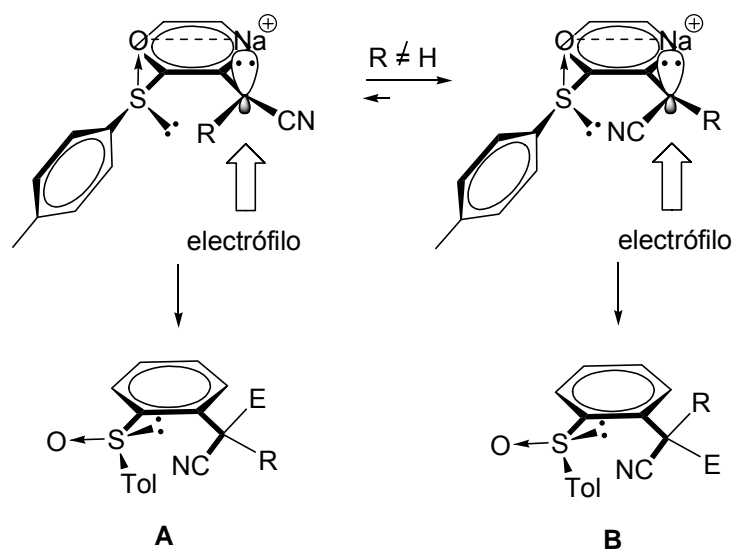


Figura 4.10

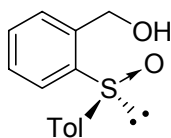
Cuando el sustituyente de la posición bencílica es diferente a hidrógeno, la repulsiones estéricas entre este sustituyente y el grupo sulfinilo de la posición *orto* al anillo aromático desestabilizan la conformación **A** (Figura 4.10) haciendo más estable el carbanión bencílico **B** (Figura 4.10), ya que el sustituyente nitrilo al ser lineal y poseer un mínimo volumen estérico, no causará las misma repulsiones estéricas, siendo esta conformación la que nos daría el diastereoisómero contrario al obtenido con KHMDS.

4.2 PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1 Reacción de alquilación de [(2-*p*-tolilsulfinil)fenil] acetoneitrilo (75).

4.2.1.1 Síntesis de [(2-*p*-tolilsulfinil)fenil] acetoneitrilo (75).

(*S*)-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]metanol (73).

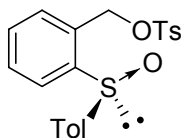


Sobre una disolución de 2.81 g (15.5 mmol) de alcohol 2-bromobencílico en THF (35 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se adicionan lentamente 5.08 ml (15.5 mmol) de EtMgCl (3.1M en éter etílico) y se agita durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción resultante se adiciona durante un periodo de 1 h sobre 0.38 g (15.5 mmol) de magnesio, previamente activado con unas gotas de 1,2-dibromoetano en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h adicional, se enfría a temperatura ambiente y sobre ella se adiciona rápidamente una disolución de 3.54 g (12.02 mmol) de [1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-toluenosulfinato de mentilo (**1**) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 min y se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (80 ml). Las fases se separan y la orgánica se extrae con éter etílico (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:1). Rendimiento: 74% (sólido blanco).

^1H RMN: δ 7.90-7.82 (m, 1H), 7.49 y 7.22 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.47-7.39 (m, 3H), 4.82 (s ancho, 1H, OH), 4.64 (m, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C RMN: δ 142.1, 141.2, 140.3, 139.6, 131.2, 129.6 (2C), 128.6, 126.1, 125.2 (2C), 125.1, 60.9 (CH_2), 21.0 (CH_3) ppm.

(S)-*p*-Toluenolsulfonato de 2-(*p*-tolilsulfinil)bencilo (74).



Sobre una disolución de 967.1 mg (4 mmol) de (S)-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metanol (73) en THF (20 ml), se adicionan 1.12 g (20 mmol) de KOH. La mezcla de reacción se enfria a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación se adicionan 991.4 mg (5.2 mmol) de cloruro de *p*-toluenosulfonato. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se filtra sobre Celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento: 65% (sólido blanco). Este producto se descompone en contacto con gel de sílice utilizada, por lo que se utiliza sin purificación previa en la siguiente etapa sintética.

P.f. $124\text{-}126\text{ }^\circ\text{C}$ (AcOEt-hexano).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -115.9$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 1356, 1038, 940 cm^{-1} .

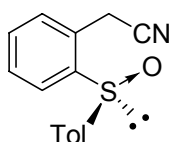
^1H RMN: δ 7.90 (d, J 7.7 Hz, 1H), 7.75 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 7.51 (td, J 1.2 y 7.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.43 y 7.22 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$), 5.27 y 5.14 (sistema AB, J 11.6 Hz, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 145.0, 144.3, 141.5, 140.7, 132.3, 132.3, 131.2, 130.2, 129.9, 129.8 (2C), 129.7 (2C), 127.7 (2C), 125.4, 125.2 (2C), 67.1 (CH_2), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 21.1 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 401 $[M+H]^+$ (100), 245 (36), 229 (72).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{21}H_{21}O_4S_2$: 401.0881; encontrado: 401.0874.

(S)-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]acetoneitrilo (75).



Sobre una disolución de 1.6 g (4mmol) de (*S*)-*p*-toluenosulfonato de 2-(*p*-tolilsulfinil)bencilo (**74**) en acetonitrilo (50 ml), se adicionan 1.042 g (16 mmol) de KCN. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se filtra sobre Celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento: 93% (sólido blanco).

P.f. 69-71 °C (AcOEt-hexano).

[α]^{20_D} -85.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2250, 1036, 758 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.98-7.89 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.47 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 3.98 y 3.85 (sistema AB, *J* 18.7 Hz, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C RMN: δ 142.0, 141.7, 139.6, 131.7, 129.9 (2C), 129.6, 128.8, 128.5, 126.4, 125.2 (2C), 116.3 (CN), 21.0 (CH₃), 19.5 (CH₂) ppm.

EM (FAB+) m/z 256 $[M+H]^+$ (100), 211 (17).

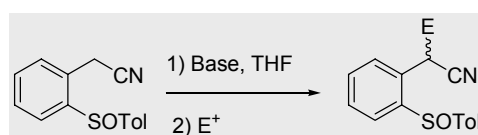
EMAR (FAB+) calculado para C₁₅H₁₄NOS: 256.0796; encontrado: 256.0797.

4.2.1.2 Alquilación de (S)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetoneitrilos.

Procedimiento general.

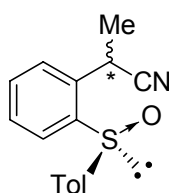
Sobre una disolución de 255.3 mg (1 mmol) de (*S*)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetoneitrilo (**75**) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, se adicionan 1.2 ml (1.2 mmol) de LiHMDS (1M en

THF) y se agita durante 10 min. A continuación se adicionan 1.4 mmol del reactivo electrofílico correspondiente y la reacción se monitoriza por cromatografía en placa fina. Tras desaparición del sustrato, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). Las fases se separan y la acuosa se extrae con éter etílico (3×5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. Las mezclas de diastereoisómeros obtenida se purifican en aparato Isco Combiflash utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt -hexano de 5:95 a 100:0, no lográndose aislar ninguno de los productos diastereoisoméricamente puros (*Esquema 4.17*).



Esquema 4.17

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (76**).**



El producto se obtiene utilizando yodometano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se obtiene una mezcla 50:50 de diastereoisómeros **76**. Rendimiento: 76% (aceite incoloro).

^1H RMN [mezcla de diastereoisómeros **76** (50:50)]: δ 7.93-7.83 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 6H), 7.46 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.42 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.55 (q, J 7.1, 1H, CHCN), 4.50 (q, J 7.1 Hz, 1H, CHCN), 2.38 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.58 (d, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH), 1.37 (d, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

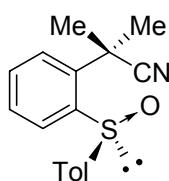
^{13}C RMN [mezcla de diastereoisómeros **76** (50:50)]: δ 142.1 (3C), 141.6, 140.9, 140.6, 136.6, 135.8, 132.4, 132.3, 130.4 (2C), 130.3 (2C), 129.5, 129.1 (2C), 128.2,

127.1, 126.4, 125.7 (2C), 125.3 (2C), 120.9 (CN), 120.7 (CN), 26.7 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 26.3 ($\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 21.4 (2C, $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 21.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$) ppm.

EM (EI+) m/z 269 $[\text{M}]^+$ (12), 225 (100), 211 (20).

EMAR (EI+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (M)⁺: 269.0874; encontrado: 269.0971.

(S)-2-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (77).



Se obtiene como subproducto de la reacción de **75** con yodometano como reactivo electrofílico. Rendimiento: 20% (sólido blanco).

P.f. 104-106 °C (AcOEt-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -180.5$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): 2235, 1216, 1030, 754 cm^{-1} .

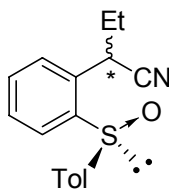
^1H RMN: δ 7.75-7.70 (m, 1H), 7.59 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.55-7.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.04 (s, 3H, CH_3CCN), 2.01 (s, 3H, CH_3CCN) ppm.

^{13}C RMN: δ 145.7, 141.1, 141.0, 139.8, 132.1, 130.2, 130.1, 129.8 (2C), 125.5 (2C), 125.2, 124.9 (CN), 35.9 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 30.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CCN}$), 28.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CCN}$), 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 266 (8).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NOS}$: 284.1109; encontrado: 284.1118.

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (78).



El producto se obtiene utilizando yodoetano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min y se hidroliza dando una mezcla 50:50 de diastereoisómeros **78**. Rendimiento: 77% (aceite incoloro).

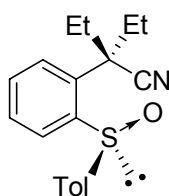
^1H RMN [mezcla de diastereoisómeros **78** (50:50)]: δ 7.93-7.85 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 6H), 7.46 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.43 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.37-4.30 (m, 2H, $2 \times \text{CHCN}$), 2.38 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.03-1.43 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.09 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.02 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN [mezcla de diastereoisómeros **78** (50:50)]: δ 142.5, 142.0, 141.8, 140.8, 140.7, 135.5, 134.4, 132.0, 131.9, 130.2 (2C), 130.1 (2C), 129.8, 129.3, 129.2, 129.0, 128.5, 127.1, 126.2, 125.6 (2C), 125.2 (2C), 119.9 (CN), 119.7 (CN), 34.0 (CHCN), 33.7 (CHCN), 29.0 (CH_3CH_2), 28.9 (CH_3CH_2), 21.2 (2C, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 11.7 (CH_3CH_2), 11.6 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96), 239 (14), 107 (26).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 284.1109; encontrado: 284.1120.

(S)-2-Etil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (79**).**



Se obtiene como subproducto de la reacción de **75** con yodoetano como reactivo electrofílico. Rendimiento: 11% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -74.4$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 2241, 1493, 1154, 757 cm^{-1} .

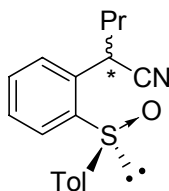
^1H RMN: δ 7.85-7.72 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.44 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.65-2.53 (m, 1H, CH_2), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.33-2.22 (m, 1H, CH_2), 1.04 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.90 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.3, 141.4, 141.3, 136.9, 131.8, 130.0, 129.9 (2C), 129.7, 129.2, 125.7 (2C), 122.5 (CN), 51.3 (CCN), 34.8 (CH_2), 32.5 (CH_2), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 10.1 (CH_3CH_2), 9.7 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 294 (14).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{19}H_{22}NOS$: 312.1422 encontrado: 312.1415.

[2*S*,(*S*)] y [2*R*,(*S*)]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (80**).**



El producto se obtiene utilizando yodopropano como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se obtiene una mezcla 60:40 de diastereoisómeros **80**. Rendimiento: 84% (aceite incoloro).

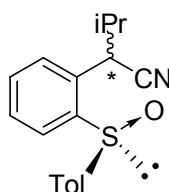
1H RMN [mezcla de diastereoisómeros **80** (60:40)]: δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 6H), 7.46 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$), 7.44 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$), 4.46-4.34 (m, 2H, $2 \times CHCN$), 2.39 (s, 6H, $2 \times CH_3C_6H_4$), 1.97-1.20 (m, 8H, $2 \times CH_2CH_2$), 0.95 (t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.85 (t, J 7.3 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN [mezcla de diastereoisómeros **80** (60:40)]: δ 142.3, 142.1, 142.0, 141.7, 140.9, 140.8, 135.7, 134.7, 132.1, 132.0, 130.3 (2C), 130.2 (2C), 129.4, 129.3, 129.0, 128.5, 127.0, 126.2, 125.7 (2C), 125.2 (2C), 120.0 (CN), 119.9 (CN), 37.6 (\underline{CHCN}), 37.5 (\underline{CHCN}), 32.4 ($CH_3CH_2\underline{CH_2}$), 32.1 ($CH_3CH_2\underline{CH_2}$), 21.3 (2C, $2 \times \underline{CH_3C_6H_4}$), 20.7 ($CH_3\underline{CH_2}$), 20.5 ($CH_3\underline{CH_2}$), 13.2 ($\underline{CH_3CH_2}$), 13.1 ($\underline{CH_3CH_2}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 298 $[M+H]^+$ (100), 281 (10), 253 (13), 211 (11), 175 (11).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{18}H_{20}NOS$: 298.1265; encontrado: 298.1264.

[2*S*,(*S*)] y [2*R*,(*S*)]-3-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (81**).**



El producto se obtiene utilizando 2-yodopropano como reactivo electrofílico. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se obtiene una mezcla 60:40 de diastereoisómeros **81**. Rendimiento: 81% (aceite incoloro).

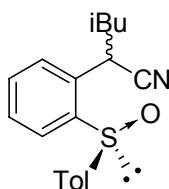
¹H RMN [mezcla de diastereoisómeros **81** (60:40)]: δ 7.96-7.93 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 6H), 7.45 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.43 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 4.44 (d, *J* 6.6 Hz, 1H, CHCN), 4.20 (d, *J* 6.6 Hz, 1H, CHCN), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.34-2.22 (m, 1H, CHCH₃), 2.06-1.95 (m, 1H, CHCH₃), 1.12 (d, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 1.08 (d, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 1.07 (d, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 0.96 (d, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

¹³C RMN [mezcla de diastereoisómeros **81** (60:40)]: δ 143.0, 142.5, 142.2, 141.8, 140.8, 140.7, 135.4, 133.4, 131.9, 131.6, 130.3 (2C), 130.1 (2C), 129.9, 129.5, 129.0, 128.7, 128.0, 125.8, 125.4 (2C), 125.3 (2C), 119.0 (CN), 118.8 (CN), 40.5 (CHCN), 39.7 (CHCN), 33.7 (CHCH₃), 33.4 (CHCH₃), 21.3 (CH₃C₆H₄), 21.2 (CH₃C₆H₄), 20.8 (CH₃CH), 20.7 (CH₃CH), 18.7 (CH₃CH), 18.4 (CH₃CH) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 298 [M+H]⁺ (100), 289 (9), 253 (11), 229 (7).

EMAR (FAB+) calculado para C₁₈H₂₀NOS: 298.1265; encontrado: 298.1268.

[2*S*,(*S*)] y [2*R*,(*S*)]-4-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (82**).**



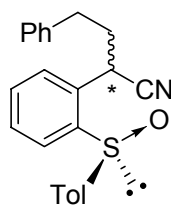
El producto se obtiene utilizando 1-yodo-2-metilpropano como reactivo electrofílico. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se obtiene una mezcla 50:50 de diastereoisómeros **82**. Rendimiento: 75% (aceite incoloro).

¹H RMN [mezcla de diastereoisómeros **82** (50:50)]: δ 7.95-7.82 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 6H), 7.45 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.42 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 4.49 (dd, *J* 4.9 y 11.0 Hz, 1H, CHCN), 4.38 (dd, *J* 5.0 y 10.1 Hz, 1H, CHCN), 2.38 (s, 6H, 2 × CH₃C₆H₄), 1.97-1.57 (m, 4H, 2 × CH₂), 1.35-1.16 (m, 2H, 2 × CH₃CH), 1.01 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH), 1.00 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH), 0.93 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH), 0.91 (d, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

^{13}C RMN [mezcla de diastereoisómeros **82** (50:50)]: δ 142.3, 142.2, 141.9, 141.5, 140.8, 140.7, 136.3, 134.7, 132.3, 132.1, 130.3 (2C), 130.2 (2C), 129.6, 129.4, 128.9, 128.3, 127.6, 125.9, 125.7 (2C), 125.5 (2C), 120.1 (CN), 119.8 (CN), 44.5 ($\underline{\text{CHCN}}$), 44.2 ($\underline{\text{CHCN}}$), 31.0 (CH_2), 30.6 (CH_2), 26.6 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$), 26.4 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$), 22.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 22.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 21.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$), 21.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$), 21.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 20.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$) ppm.
 EM (FAB+) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 289 (12), 268 (7), 221 (10).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 312.1422; encontrado: 312.1425.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-4-Fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (83**).**



El producto se obtiene utilizando 2-fenil-1-yodoetano como reactivo electrofílico. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se obtiene una mezcla 66:34 de diastereoisómeros **83**. Rendimiento: 85% (aceite incoloro).

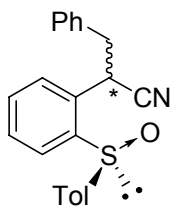
^1H RMN [mezcla de diastereoisómeros **83** (66:34)]: δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 6H), 7.39-7.06 (m, 18H), 4.35 (dd, J 4.6 y 10.5 Hz, 1H, CHCN), 4.12 (dd, J 5.4 y 10.1 Hz, 1H, CHCN), 3.01-2.61 (m, 4H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{CH}_2}$), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.24-2.06 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 2.05-1.94 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CH}$), 1.74-1.61 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN [mezcla de diastereoisómeros **83** (66:34)]: δ 142.3, 142.2, 142.1, 141.8, 140.9, 140.7, 139.4, 139.1, 135.3, 133.9, 132.2, 131.9, 130.2 (4C), 129.4, 129.3, 129.2, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 126.7, 126.4, 125.7, 125.6 (4C), 119.9 (CN), 119.5 (CN), 37.0 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 36.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 33.5 ($\text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{CH}_2}$), 33.2 ($\text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{CH}_2}$), 31.9 ($\underline{\text{CHCN}}$), 31.8 ($\underline{\text{CHCN}}$), 21.3 (2C, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

EM (ESI+) m/z 382 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (27), 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 237 (12), 146 (29).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 360.1416; encontrado: 360.1429.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-3-Fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (84**).**



El producto se obtiene utilizando bromuro de bencilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se obtiene una mezcla 66:34 de diastereoisómeros **84**. Rendimiento: 78% (aceite incoloro).

¹H RMN [mezcla de diastereoisómeros **84** (66:34)]: δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 6H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 12H), 7.23-7.17 (m, 4H), 4.78 (dd, *J* 5.0 y 9.5 Hz, 1H, CHCN), 4.66 (dd, *J* 5.3 y 9.0 Hz, 1H, CHCN), 3.25-2.89 (m, 4H, 2 × CH₂), 2.37 (s, 6H, 2 × CH₃) ppm.

¹³C RMN [mezcla de diastereoisómeros **84** (66:34)]: δ 142.4, 142.3, 141.9, 141.6, 141.5, 140.7, 140.6, 136.0, 135.6, 133.9, 132.3, 131.9, 130.3 (2C), 130.2 (2C), 130.1, 129.6, 129.3 (2C), 129.1 (3C), 128.8, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.6, 127.4, 126.1, 125.4 (2C), 125.3 (2C), 119.8 (CN), 119.4 (CN), 41.6 (CH₂), 41.5 (CH₂), 35.2 (CHCN), 34.6 (CHCN), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃) ppm.

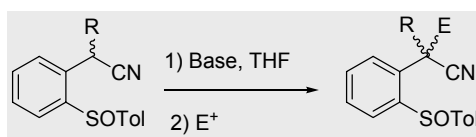
EM (FAB+) *m/z* 346 [M+H]⁺ (39), 223 (6), 109 (31).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₂H₂₀NOS: 346.1265; encontrado: 346.1262.

4.2.1.3 Alquilación de (S)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos 2-alkilsustituídos. Procedimiento general.

Sobre una disolución de 0.1 mmol de (S)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos y 31.7 mg (0.12 mmol) de éter 18-corona-6 en THF anhidro (1 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 0.24 ml (1.2 mmol) de KHMDS (0.5M en tolueno) y se agita durante 10 min. A continuación se adicionan 1.4 mmol del reactivo electrofílico correspondiente y la mezcla se agita a -78 °C. La reacción se monitoriza por cromatografía en placa fina. Tras desaparición del sustrato, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5

ml). Las fases se separan y la acuosa se extrae con éter dietílico (3×5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso (*Esquema 4.18*). Este mismo procedimiento experimental es aplicable cuando se emplean otras bases (LiHMDS , NaHMDS) y otros éteres corona (15-corona-5, 12-corona-4).

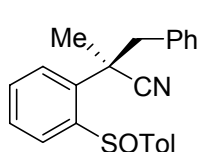


Esquema 4.18

[2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-Metil-3-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (86a + 86b).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**76**) como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 87:13 de diastereoisómeros **85a** + **85b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt -hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 86%.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**85a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -206.3$ (c 1.9, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

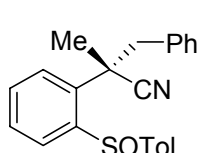
^1H RMN: δ 7.74 (dd, J 1.6 y 7.5 Hz, 1H), 7.67 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}$), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.70 y 3.44 (sistema AB, J 13.4 Hz, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.89 (s, 3H, CH_3C) ppm.

^{13}C RMN: δ 146.2, 141.1, 140.8, 138.5, 134.1, 131.8, 130.6 (2C), 130.3, 130.2, 129.9 (2C), 128.2 (2C), 127.6, 126.0, 125.5 (2C), 124.2 (CN), 47.9 (CH_2), 40.7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 25.0 (CH_3CCN), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 342 (19), 225 (8).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 360.1422; encontrado: 360.1407.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**85b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -136.4$ (c 0.4, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.84 (dd, J 1.4 y 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J 1.4 y 7.7 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.53-7.33 (m, 6H), 7.33-7.08 (m, 16H),

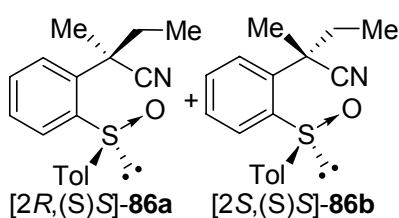
3.67 y 3.42 (sistema AB, J 13.6 Hz, 2H, CH_2), 2.38 (s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.02 (s, 3H, CH_3C) ppm.

^{13}C RMN: δ 146.2, 144.4, 141.4, 141.3, 141.0, 140.9, 138.6, 138.5, 134.5, 134.1, 131.9, 131.8, 130.5 (2C), 130.3, 130.2, 130.1 130.0 (2C), 129.9, 129.8, 128.2 (3C), 127.6, 127.5, 126.0, 125.7 (2C), 125.5 (2C), 124.2 (CN), 122.7 (CN), 47.9 (CH_2), 46.9 (CH_2) 45.0 (C), 40.7 (C), 29.0 (CH_3C), 25.0 (CH_3C), 21.3 (2C, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 342 (19), 225 (8).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 360.1422; encontrado: 360.1407.

[2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**86a** + **86b**).



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**76**) como sustrato y triflato de etilo como reactivo electrofílico. La mezcla de reacción se agita

durante 30 min. Se obtiene una mezcla 89:11 de diastereoisómeros **86a** + **86b** que

se purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 81% (aceite incoloro).

^1H RMN [mezcla **86a** + **86b** (89:11)]: δ 7.80-7.71 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.55 y 7.28 (sistema AA'BB', 8H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.51-7.40 (m, 5H), 2.53-2.34 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.27-2.01 (m, 2H, CH_2), 1.99 (s, 3H, CH_3C), 1.86 (s, 3H, CH_3C), 1.12 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.05 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN [mezcla **86a** + **86b** (89:11)]: δ 145.3, 144.8, 141.3, 141.1, 141.0, 140.9, 138.9, 138.8, 131.9, 131.8, 130.0 (2C), 129.9, 129.8 (2C), 129.7 (2C), 127.0, 126.5, 125.5 (2C), 125.4 (2C), 123.9 (CN), 123.4 (CN), 47.9 (C), 46.9 (C), 35.9 (CH_3CH_2), 34.0 (CH_3CH_2), 29.0 (CH_3C), 25.6 (CH_3C), 21.3 ($2 \times 1\text{C}$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 10.0 (CH_3CH_2), 9.6 (CH_3CH_2) ppm.

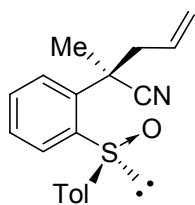
EM (ESI+) m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NOS}$: 298.1260; encontrado: 298.1274.

[2R,(S)S] y [2S,(S)S]-2-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (87a** + **87b**).**

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**76**) como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 93:7 de diastereoisómeros **87a** + **87b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 82%.

Diastereoisómero [2R,(S)S]-**87a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -128.1$ (c 0.4, CHCl_3).

IR (película): 2236, 1027, 1082, 931 cm^{-1} .

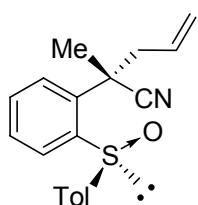
¹H RMN: δ 7.73-7.70 (m, 1H), 7.58 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.48-7.42 (m, 3H), 5.80-5.66 (m, 1H, CH=CH₂), 5.26-5.20 (m, 2H, CH=CH₂), 3.15 [dd, *J* 6.4 y 14.1 Hz, 1H, CH(H)CH], 2.88 [dd, *J* 7.5 y 14.1 Hz, 1H, CH(H)CH], 2.38 (s, 3H, CH₃C₆H₄SO), 1.96 (s, 3H, CH₃CCN) ppm.

¹³C RMN: δ 145.7, 141.1, 141.0, 138.4, 131.9 (CH=CH₂), 130.8, 130.3, 130.2, 129.9 (2C), 126.2, 125.5 (2C), 123.8 (CN), 121.2 (CH=CH₂), 46.5 (CCN), 40.3 (CH₂CCN), 25.5 (CH₃CCN), 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 310 [M+H]⁺ (100), 255 (14) 147 (9).

EMAR (ESI+) calculado para C₁₉H₂₀NOS: 310.1260; encontrado: 310.1253.

Diastereoisómero [2*S*,(S)*S*]-**87b** (aceite incoloro).



[α]_D²⁰ -143.2 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (película): 2236, 1027, 1082, 931 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.48 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.91-5.77 (m, 1H, CH=CH₂), 5.33-5.24 (m, 2H, CH=CH₂), 3.13 [dd, *J* 6.7 y 14.1 Hz, 1H, CH(H)CH], 2.90 [dd, *J* 7.5 y 14.1 Hz, 1H, CH(H)CH], 2.38 (s, 3H, CH₃C₆H₄SO), 1.97 (s, 3H, CH₃CCN) ppm.

¹³C RMN: δ 145.1, 141.4, 141.3, 138.7, 132.0 (CH=CH₂), 131.3, 130.1, 130.0, 129.9 (2C), 126.9, 125.7 (2C), 123.1 (CN), 121.1 (CH=CH₂), 44.9 (CCN), 42.3 (CH₂CCN), 28.9 (CH₃CCN), 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 310 [M+H]⁺ (100), 255 (14) 147 (9).

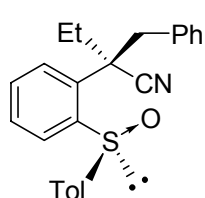
EMAR (ESI+) calculado para C₁₉H₂₀NOS: 310.1260; encontrado: 310.1253.

[2*R*,(S)*S*] y [2*S*,(S)*S*]-2-Bencil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (88a + 88b).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**78**) como sustrato y bromuro de bencilo como

reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 88:12 de diastereoisómeros **88a** + **88b** que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 82%.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**88a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -127.0 (*c* 2.2, CHCl₃).

IR (película): 2236, 1027, 1082, 931 cm⁻¹.

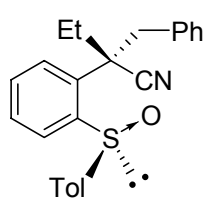
¹H RMN: δ 7.81 (dd, *J* 1.6 y 7.6 Hz, 1H), 7.58 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.36-7.17 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H, CH₂C₆H₅), 2.68-2.47 [m, 1H, CH₃CH(H)], 2.38 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.35-2.12 [m, 1H, CH₃CH(H)], 1.11 (t, *J* 7.7 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

¹³C RMN: δ 145.6, 141.3, 141.0, 136.7, 134.1, 131.6, 130.4 (2C), 130.0, 129.9 (3C), 128.2 (2C), 128.1, 127.5, 125.7 (2C), 122.7 (CN), 49.1 (CCN), 47.3 (CH₂C₆H₅), 30.7 (CH₃CH₂), 21.3 (CH₃C₆H₄), 9.8 (CH₃CH₂) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 374 [M+H]⁺ (100), 356 (16).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₄H₂₄NOS: 374.1578; encontrado: 374.1564.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**88b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -154.2 (*c* 0.7, CHCl₃).

IR (película): 2236, 1027, 1082, 931 cm⁻¹.

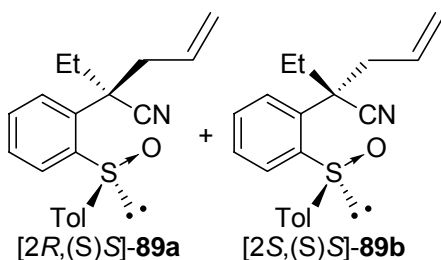
¹H RMN: δ 7.91 (dd, *J* 1.5 y 7.9 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.45 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.17 (s ancho, 4H), 3.80 y 3.49 (sistema AB, *J* 13.6 Hz, 2H, CH₂C₆H₅), 2.54-2.25 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 0.89 (t, *J* 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.8, 141.7, 140.1, 136.4, 134.6, 131.8, 130.3 (2C), 130.1 (2C), 129.9, 129.8, 129.7, 128.1 (2C), 127.3, 125.9 (2C), 121.7 (CN), 53.1 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 45.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 34.7 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 21.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 9.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$) ppm.

EM (FAB+) m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 356 (16).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NOS}$: 374.1578; encontrado: 374.1564.

[2*R*,(S)] y [2*S*,(S)]-2-Etil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (**89a** + **89b**).



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**78**) como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30

min. Se obtiene una mezcla 94:6 de diastereoisómeros **89a** + **89b** que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 83% (aceite incoloro).

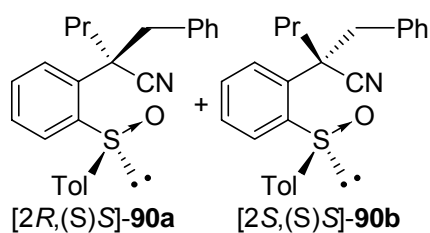
^1H RMN [mezcla **89a** + **89b** (94:6)]: δ 7.89-7.77 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 6H), 7.48 y 7.28 (sistema AA'BB', 8H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.81-5.54 (m, 2H, $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.31-5.10 (m, 4H, $2 \times \text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.27-2.90 (m, 4H, $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 2.54-2.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.38 (s, 6H, $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.27-2.15 (m, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.07 (t, J 7.1 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 0.90 (t, J 7.1 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$) ppm.

^{13}C RMN [mezcla **89a** + **89b** (94:6)]: δ 144.7, 144.2, 141.4, 141.3, 141.1, 140.9, 136.7, 136.6, 131.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 131.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 131.3, 130.9, 130.1, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.8, 129.7, 128.9, 128.5, 125.7 (4C), 122.3 (CN), 122.1 (CN), 120.8 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 120.7 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 49.9 (C), 49.2 (C), 45.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 43.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 34.3 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 31.8 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 21.3 ($2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 9.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 9.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$) ppm.

EM (ESI+) m/z 324 $[M+H]^+$ (100), 312 (13), 239 (9).

EMAR (ESI+) calculado para $C_{20}H_{22}NOS$: 324.1416; encontrado: 324.1423

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Bencil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (90a + 90b).



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**80**) como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30

min. Se obtiene una mezcla 88:12 de diastereoisómeros que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 82% (aceite incoloro).

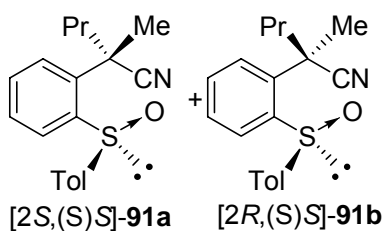
1H RMN [mezcla **90a** + **90b** (70:30)]: δ 7.94 (dd, J 1.3 y 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J 1.3 y 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.16 (m, 22H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.85-3.41 (m, 4H, $2 \times CH_2C_6H_5$), 2.48-2.25 (m, 4H, $2 \times CCH_2$), 2.40 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 2.38 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 1.57-1.38 (m, 4H, $2 \times CH_3CH_2$), 1.00 (t, J 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.70 (t, J 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN [mezcla **90a** + **90b** (70:30)]: δ 145.4, 143.3, 141.8, 141.3, 141.1, 141.0, 137.1, 136.7, 134.6, 134.1, 131.8, 131.6, 130.4 (2C), 130.3 (2C), 130.1, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.8 (3C), 129.7, 129.5, 128.2 (2C), 128.1, 127.5, 127.3, 126.1 (2C), 125.8 (2C, C_6H_4SO), 122.8 (CN), 121.9 (CN), 52.3 (C), 48.7 (C), 47.5 ($CH_2C_6H_5$), 45.8 ($CH_2C_6H_5$), 43.3 (CCH_2), 39.7 (CCH_2), 21.3 (2C, $2 \times CH_3C_6H_4$), 19.0 (CH_3CH_2), 18.8 (CH_3CH_2), 13.8 (CH_3CH_2), 13.2 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 388 $[M+H]^+$ (100), 370 (21), 340 (6).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{25}H_{26}NOS$: 388.1735; encontrado: 388.1716.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (91a** + **91b**).**



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**80**) como sustrato y yoduro de metilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min.

Se obtiene una mezcla 73:27 de diastereoisómeros **91a** + **91b** que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 83% (aceite incoloro).

¹H RMN [mezcla **91a** + **91b** (73:27)]: δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.66-7.42 (m, 6H), 7.52 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.46 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.38 (s, 6H, 2 × CH₃C₆H₄), 2.35-2.23 (m, 4H, 2 × CCH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃C), 1.95 (s, 3H, CH₃C), 1.63-1.30 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂), 0.98 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.87 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

¹³C RMN [mezcla **91a** + **91b** (73:27)]: δ 145.0, 144.7, 141.4, 141.2 (2C), 141.1, 139.1, 139.0, 132.0, 131.9, 130.1 (2C), 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.8, 129.7, 127.1, 126.6, 125.7 (2C), 125.6 (2C), 124.0 (CN), 123.6 (CN), 44.7 (CCH₂), 43.1 (C), 43.0 (CCH₂), 41.8 (C), 29.6 (CH₃C), 26.4 (CH₃C), 21.3 (2C, 2 × CH₃C₆H₄), 19.0 (CH₃CH₂), 18.8 (CH₃CH₂), 13.8 (CH₃CH₂), 13.6 (CH₃CH₂) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 312 [M+H]⁺ (100).

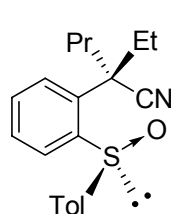
EMAR (ESI+) calculado para C₁₉H₂₂NOS: 312.1416; encontrado: 312.1418.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Etil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (92a** + **92b**).**

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**80**) como sustrato y triflato de etilo como

reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 63:37 de diastereoisómeros **92a** + **92b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 79%.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**92a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -143.2 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (película): 2236, 1027, 1082, 931 cm⁻¹.

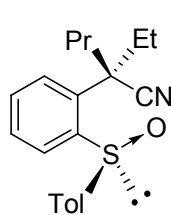
¹H RMN: δ 7.89-7.80 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.43 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.40 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.68-2.46 (m, 4H, 2 × CCH₂CH₃), 2.38 (s, 6H, 2 × CH₃C₆H₄), 2.31-2.04 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂CH₂), 1.58-1.15 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂CH₂), 1.04-0.87 (m, 9H, 3 × CH₃CH₂CH₂), 0.71 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂) ppm.

¹³C RMN: δ 144.0, 143.6, 141.6, 141.5, 141.4, 141.1, 137.2, 137.1, 131.9, 131.8, 130.1, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 126.0, 125.9 (2C), 125.7 (2C), 122.7 (CN), 122.6 (CN), 50.8 (C), 50.6 (C), 43.6 (CH₃CH₂), 41.3 (CH₃CH₂), 35.2 (CH₃CH₂CH₂), 32.9 (CH₃CH₂CH₂), 21.3 (2C, 2 × CH₃C₆H₄), 19.0 (CH₃CH₂CH₂), 18.8 (CH₃CH₂CH₂), 13.8 (CH₃CH₂CH₂), 13.4 (CH₃CH₂CH₂), 10.0 (CH₃CH₂), 9.7 (CH₃CH₂) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 326 [M+H]⁺ (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₀H₂₄NOS: 326.1582; encontrado: 326.1583.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**92b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -83.6 (*c* 0.2, CHCl₃).

IR (película): 2236, 1027, 1082, 931 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.89-7.86 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.60-2.49 [m, 1H, CH₃CH(H)CCN], 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.27-2.12 [m, 1H, CH₃CH(H)CCN], 2.11-

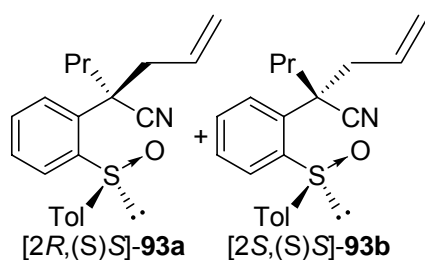
2.05 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.59-1.45 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.96 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂CCN), 0.71 (t, *J* 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂) ppm.

¹³C RMN: δ 143.5, 141.6, 141.2, 137.4, 131.8, 130.0 (2C), 129.8, 129.5, 129.1, 126.0 (2C), 122.8 (CN), 50.1 (CCN), 43.9 (CH₃CH₂CCN), 41.8 (CH₃CH₂CH₂), 21.3 (CH₃C₆H₄), 19.1 (CH₃CH₂CH₂), 18.8 (CH₃CH₂CH₂), 13.9 (CH₃CH₂CH₂), 13.4 (CH₃CH₂CH₂) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 326 [M+H]⁺ (100).

EMAR (ESI+) calculado para C₂₀H₂₄NOS: 326.1582; encontrado: 326.1583.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Propil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (**93a** + **93b**).



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**80**) como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30

min. Se obtiene una mezcla 92:8 de diastereoisómeros **93a** + **93b** que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 79% (aceite incoloro).

¹H RMN [mezcla **93a** + **93b** (92:8)]: δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.47 y 7.28 (sistema AA'BB', 8H, 2 × C₆H₄CH₃), 5.80-5.54 (m, 2H, 2 × CH=CH₂), 5.30-5.09 (m, 4H, 2 × CH=CH₂), 3.30-2.87 (m, 4H, 2 × CH₂CH), 2.59-2.39 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.38 (s, 6H, 2 × CH₃C₆H₄), 2.22-2.04 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.44-1.19 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂CH₂), 0.91 (t, *J* 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂), 0.66 (t, *J* 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂) ppm.

^{13}C RMN [mezcla **93a** + **93b** (92:8)]: δ 144.6, 143.7, 141.6, 141.4, 141.1, 140.1, 137.0, 136.9, 131.8 (2C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.2, 130.9, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.8, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.5, 126.0 (2C), 125.8 (2C), 122.5 (CN), 122.2 (CN), 120.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 49.5 (C), 48.6 (C), 45.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 43.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 43.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 40.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 21.3 (2C, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 18.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm.

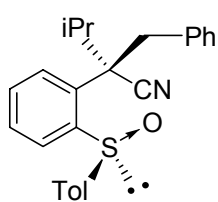
EM (ESI+) m/z 360 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (31), 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NOS}$: 338.1573; encontrado: 338.1579.

[2*R*,(S)*S*] y [2*S*,(S)*S*]-2-Bencil-3-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanenitrilo (**94a** + **94b**).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 3-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**81**) como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo electrofílico (3 equivalentes). La reacción se agita durante 40 min. Se obtiene una mezcla 87:13 de diastereoisómeros **94a** + **94b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 79%.

Diastereoisómero [2*S*,(S)*S*]-**94a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -50.5$ (c 0.3, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1}

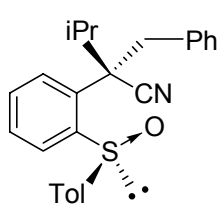
^1H RMN: δ 7.86-7.71 (dd, J 1.2 y 7.7 Hz, 1H), 7.43 y 7.25 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.79-6.76 (m, 2H), 3.65 y 3.50 (sistema AB, J 14.1 Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.18-3.09 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.48 (d, J 6.3 Hz, 3H, CH_3CH), 0.92 (d, J 6.3 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.5, 140.7, 137.4, 134.9, 131.4, 130.0 (3C), 129.9 (2C), 129.8, 129.6, 128.1 (2C), 127.3, 125.9 (2C), 120.7 (CN), 56.4 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 44.5 (CH_2), 36.0 [$(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$], 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 19.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 19.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 370 (13).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 388.1735; encontrado: 388.1728.

Diastereoisómero [2*R*,(S)*S*]-**94b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -200.4$ (c 1.4, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.85 (dd, J 1.3 y 7.9 Hz, 1H), 7.40 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.07 (s ancho, 5H), 3.84 y 3.53 (sistema AB, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.86-2.77 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$], 2.38 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.42 (d, J 6.5 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 0.77 (d, J 6.5 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.5, 141.6, 141.0, 137.4, 137.0, 135.0, 131.6, 130.2 (2C), 130.1 (3C), 129.9, 129.5, 127.9 (2C), 127.0, 125.8 (2C), 120.0 (CN), 58.8 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 42.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 38.3 [$(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$], 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 19.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 18.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 370 (13).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 388.1735; encontrado: 388.1728.

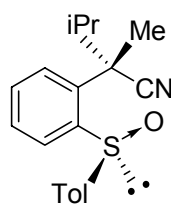
[2*S*,(S)*S*] y [2*R*,(S)*S*]-2,3-Dimetil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**95a** + **95b**).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 3-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**81**) como sustrato y yoduro de metilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 73:27 de diastereoisómeros **95a** + **95b** que se separan y purifican por

cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2).

Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 84%.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**95a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -200.4$ (c 1.4, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

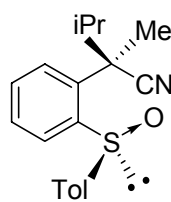
^1H RMN: δ 7.82-7.72 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.50-7.40 (m, 2H), 2.77 [sp, J 6.6 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.97 (s, 3H, CH_3CCN), 1.08 (d, J 6.6 Hz, 3H, CH_3CH), 1.00 (d, J 6.6 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.9, 143.8, 141.5, 141.2, 141.1, 141.0, 139.8, 139.6, 131.9, 131.7, 130.4 (2C), 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.8, 129.7, 128.4, 127.3, 125.6 (2C), 125.4 (2C), 123.1 (CN), 121.5 (CN), 50.1 (C), 47.2 (C), 37.9 (CH), 37.3 (CH), 29.6 (CH_3C), 22.3 (CH_3C), 21.3 (2C, $2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 19.4 (CH_3CH), 19.1 (CH_3CH), 18.3 (CH_3CH), 17.0 (CH_3CH) ppm.

EM (ESI+) m/z 334 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (13), 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 312.1416; encontrado: 312.1411

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**95b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -152.9$ (c 0.3, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

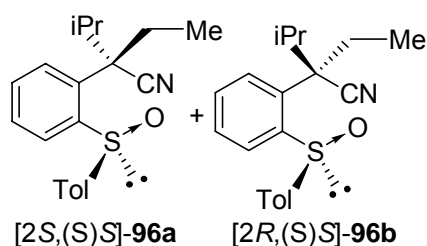
^1H RMN: δ 7.82-7.72 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.50-7.40 (m, 2H), 2.77 [sp, J 6.6 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.97 (s, 3H, CH_3CCN), 1.08 (d, J 6.6 Hz, 3H, CH_3CH), 1.00 (d, J 6.6 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

^{13}C RMN: δ 145.0, 141.2, 141.1, 139.6, 131.8, 130.4, 129.9 (2C), 129.8, 127.4, 125.5 (2C), 123.1 (CN), 47.3 (CCN), 38.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 22.4 (CH_3CCN), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 19.2 (CH_3CH), 17.1 (CH_3CH) ppm.

EM (ESI+) m/z 334 $[M+Na]^+$ (13), 312 $[M+H]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}NOS$: 312.1416; encontrado: 312.1411

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Etil-3-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanenitrilo (96a** + **96b**).**



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 3-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**81**) como sustrato y trifato de etilo como reactivo electrofílico (3 equivalentes). La reacción se

agita durante 1 h. Se obtiene una mezcla 94:6 de diastereoisómeros **96a** + **96b** que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:2). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 84% (aceite incoloro).

1H RMN [mezcla **96a** + **96b** (94:6)]: δ 7.84-7.78 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.40 y 7.28 (sistema AA'BB', 8H, $2 \times C_6H_4CH_3$), 3.11-2.95 (m, 2H, $2 \times CH$), 2.70-2.45 (m, 2H, CH_2), 2.39-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 6H, $2 \times CH_3C_6H_4$), 1.32 (d, J 6.5 Hz, 3H, CH_3CH), 1.23 (d, J 6.5 Hz, 3H, CH_3CH), 0.90 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.84 (d, J 6.8 Hz, 6H, $2 \times CH_3CH$), 0.74 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN [mezcla **96a** + **96b** (94:6)]: δ 143.2, 143.0, 141.5, 141.3, 141.2, 140.9, 137.5, 137.4, 131.8, 131.7, 130.4, 130.3, 130.2 (2C), 130.1 (2C), 130.0, 129.9, 129.6, 129.5, 125.6 (2C), 125.5 (2C), 120.4 (CN), 118.8 (CN), 57.7 (2C, $2 \times C$), 38.6 (CH), 36.3 (CH), 32.1 (2C, $2 \times CH_3CH_2$), 21.3 (2C, $2 \times CH_3C_6H_4$), 19.7 (CH_3CH), 19.4 (CH_3CH), 18.8 (CH_3CH), 18.3 (CH_3CH), 10.4 (CH_3CH_2), 10.2 (CH_3CH_2) ppm.

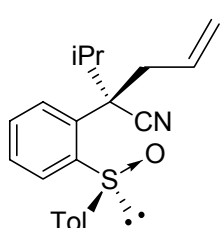
EM (FAB+) m/z 326 $[M+H]^+$ (100), 298 (3), 253 (5).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{20}H_{24}NOS$: 326.1573; encontrado: 326.1582.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Isopropil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (97a + 97b).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 60:40 de 3-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**81**) como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico (3 equivalentes). La reacción se agita durante 1 h. Se obtiene una mezcla 95:5 de diastereoisómeros **97a** + **97b** que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂:Et₂O:hexano (20:1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 74%.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**97a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -86.8$ (c 1.7, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

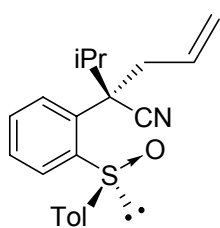
¹H RMN: δ 7.75 (dd, *J* 1.7 y 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.43 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.42-5.26 (m, 1H, CH=CH₂), 5.12-5.01 (m, 2H, CH=CH₂), 3.15-2.99 (m, 3H, CH₂-C-CH₂), 1.35 (d, *J* 6.3 Hz, 3H, CH₃CH), 0.87 (d, *J* 6.3 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

¹³C RMN: δ 143.7, 141.5, 140.6, 137.4, 131.8 (CH=CH₂), 131.4, 130.4, 130.0 (2C), 129.9, 129.7, 125.7 (2C), 120.2 (CH=CH₂), 119.1 (CN), 118.9 (CN), 56.4 (CCN), 43.0 (CH₂CCN), 36.3 [(CH₃)₂CH], 21.3 (CH₃C₆H₄), 19.5 (CH₃CH), 18.8 (CH₃CH) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 338 [M+H]⁺ (100), 320 (9), 298 (8).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₁H₂₄NOS: 338.1578; encontrado: 338.1595.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**97b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -151.9$ (c 1.7, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.40 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.60-5.46 (m, 1H, CH=CH₂), 5.23 [dd, *J* 1.4 y 16.9 Hz, 1H, CH(H)=CH], 5.03

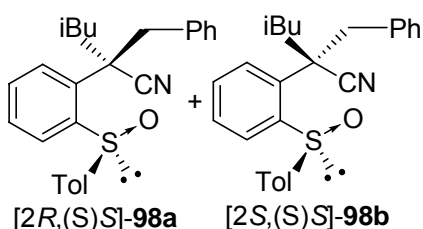
[d, J 10.0 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})=\text{CH}$], 3.39 [dd, J 7.0 y 14.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CCN}$], 2.99 [dd, J 7.0 y 14.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CCN}$], 2.63-2.54 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$], 2.38 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.24 (d, J 6.5 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$), 0.84 (d, J 6.5 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.8, 141.4, 141.2, 137.1, 131.7 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 131.6, 130.1, 130.0 (2C), 129.6 (2C), 125.6 (2C), 120.3 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 120.2 (CN), 55.8 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 38.4 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-C-}\underline{\text{CH}}$), 21.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 19.2 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$), 18.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 320 (9), 298 (8).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NOS}$: 338.1578; encontrado: 338.1595.

[2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-Bencil-4-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (98a + 98b).



El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 4-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (82) como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30

min. Se obtiene una mezcla 88:12 de diastereoisómeros 98a + 98b que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano 1:3. Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 91% (aceite incoloro).

^1H RMN [mezcla 98a + 98b (88:12)]: δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 8H), 7.35-7.21 (m, 10H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.85 y 3.48 (sistema AB, J 13.8 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.47 y 3.40 (sistema AB, J 13.5 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.78 (dd, J 4.7 y 14.2 Hz, 1H, CHCH_2), 2.43 (dd, J 5.0 y 14.2 Hz, 1H, CHCH_2), 2.41 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.38 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.14 (dd, J 8.3 y 14.2 Hz, 1H, CHCH_2), 2.03 (dd, J 8.3 y 14.2 Hz, 1H, CHCH_2), 1.81-1.50 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$),

1.00 (d, J 6.7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 0.98 (d, J 6.7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 0.86 (d, J 6.7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 0.67 (d, J 6.7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$) ppm.

^{13}C RMN [mezcla **98a** + **98b** (88:12)]: δ 144.8, 143.8, 141.8, 141.5, 141.1, 140.5, 137.3, 137.2, 134.5, 134.4, 131.8, 131.7, 130.4 (3C), 130.2 (2C), 130.1 (2C), 130.0, 129.9 (2C), 129.8, 129.7, 129.5, 129.2, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 127.3, 126.2 (2C), 125.8 (2C), 122.6 (CN), 122.4 (CN), 50.8 (C), 49.5 (C), 49.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$), 49.3 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$), 47.1 ($\underline{\text{CHCH}_2}$), 46.9 ($\underline{\text{CHCH}_2}$), 26.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 26.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 23.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 23.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 22.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 22.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 21.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$), 21.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$) ppm.

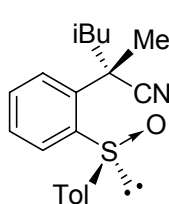
EM (ESI+) m/z 424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (27), 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NOS}$: 402.1886; encontrado: 402.1903

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-2,4-Dimetil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (99a** + **99b**).**

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 4-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**82**) como sustrato y yodometano como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 75:25 de diastereoisómeros **99a** + **99b** que se separan y purifican por cromatografía en columna por utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 79%.

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**99a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -103.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.82 (dd, J 1.4 y 7.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J 1.4 y 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.41 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$),

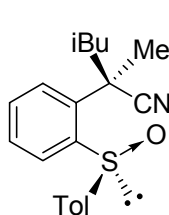
2.54 (dd, J 5.0 y 14.2 Hz, 1H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.08 (dd, J 6.7 y 13.8 Hz, 1H, CH₂), 1.97 (s, 3H, CCH₃), 1.83-1.70 (m, 1H, CH), 1.03 (d, J 6.3 Hz, 3H, CH₃CH), 0.85 (d, J 6.3 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

¹³C RMN: δ 144.3, 141.5, 141.3, 139.1, 132.1, 130.2, 130.0 (2C), 129.8, 127.9, 125.6 (2C), 123.8 (CN), 49.4 (C), 43.4 (CH₂), 31.3 (CH), 26.3 (CH₃C), 23.6 (CH₃CH), 23.2 (CH₃CH), 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) m/z 326 [M+H]⁺ (100), 123 (13), 109 (13).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₀H₂₄NOS: 306.1578; encontrado: 326.1582.

Diastereoisómero [2*R*,(S)*S*]-**99b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -108.4° (c 0.8, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.73 (dd, J 1.7 y 7.1 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.57 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.50-7.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.27 (dd, J 6.2 y 14.3 Hz, 1H, CH₂), 1.98 (dd, J 6.2 y 14.2 Hz, 1H, CH₂), 2.03 (s, 3H, CCH₃), 1.88-1.75 (m, 1H, CH), 0.98 (d, J 6.3 Hz, 3H, CH₃CH), 0.94 (d, J 6.3 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

¹³C RMN: δ 145.4, 141.2, 140.9, 139.8, 131.9, 130.2, 129.9 (3C), 126.3, 125.8 (2C), 124.6 (CN), 50.9 (C), 40.5 (CH₂), 27.0 (CH), 26.1 (CH₃C), 23.7 (CH₃CH), 23.4 (CH₃CH), 21.3 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (FAB+) m/z 326 [M+H]⁺ (100), 123 (15), 109 (20).

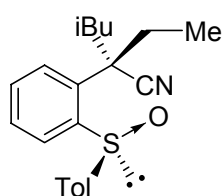
EMAR (FAB+) calculado para C₂₀H₂₄NOS: 326.1578; encontrado: 326.1578.

[2*S*,(S)*S*] y [2*R*,(S)*S*]-2-Etil-4-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (100a + 100b).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 4-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**82**) como sustrato y yodometano

como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 87:13 de diastereoisómeros **100a** + **100b** que se separan y purifican por cromatografía en columna por utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 75%.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**100a** (acite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D -102.0$ (*c* 1.1, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.38 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.69 [dd, *J* 4.9 y 14.3 Hz, 1H,

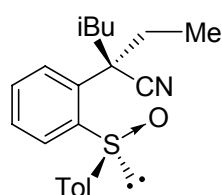
CH(H)CH], 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.27 [cd, *J* 1.3 y 6.9 Hz, 1H, CH(H)CH₃], 2.10 [dd, *J* 7.8 y 14.3 Hz, 1H, CH(H)CH], 1.74-1.65 [m, 1H, (CH₃)₂CH], 1.00 (d, *J* 6.2 Hz, 3H, CH₃CH), 0.87 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.81 (d, *J* 6.2 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

¹³C RMN: δ 143.9, 141.5, 141.2, 136.9, 131.2, 130.1, 130.0 (2C), 129.7, 129.6, 125.6 (2C), 122.8 (CN), 50.4 (CCN), 48.1 (CHCN), 36.7 (CH₂CN), 26.2 (CH₂CCN), 23.7 (CH₃CH), 22.8 (CH₃CH), 21.3 (CH₃C₆H₄), 9.6 (CH₃CH₂) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 340 [M+H]⁺ (37), 281 (10), 221 (15), 147 (47).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₁H₂₆NOS: 340.1735; encontrado: 340.1748.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**100b** (acite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D -108.4^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.38 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 2.69 [dd, *J* 4.9 y 14.3 Hz, 1H,

CH(H)CH], 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.27 [cd, *J* 1.3 y 6.9 Hz, 1H, CH(H)CH₃], 2.10 [dd, *J* 7.8 y 14.3 Hz, 1H, CH(H)CH], 1.74-1.65 [m, 1H, (CH₃)₂CH], 1.00 (d, *J* 6.2 Hz, 3H, CH₃CH), 0.87 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.81 (d, *J* 6.2 Hz, 3H, CH₃CH) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.9, 141.5, 141.2, 136.9, 131.2, 130.1, 130.0 (2C), 129.7, 129.6, 125.6 (2C), 122.8 (CN), 50.4 (CCN), 48.1 (CHCN), 36.7 (CH_2CN), 26.2 (CH_2CCN), 23.7 (CH_3CH), 22.8 (CH_3CH), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 9.6 (CH_3CH_2) ppm.

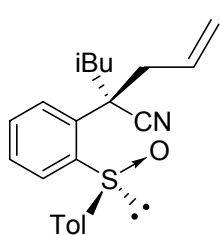
EM (FAB+) m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (37), 281 (10), 221 (15), 147 (47).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 340.1735; encontrado: 340.1748.

[2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-Isobutil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (101a** + **101**).**

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 50:50 de 4-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pentanonitrilo (**82**) como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 1 h. Se obtiene una mezcla 98:2 de de diastereoisómeros **101a** + **101** que se separan y purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 76%.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**101a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -108.4^\circ$ (c 0.8, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.83-7.77 (m, 2H), 7.53-7.35 (m, 2H), 7.42 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.66-5.52 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.19-5.05 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.99 [dd, J 6.1 y 14.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$], 2.88 [dd, J 7.6 y 14.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$], 2.68 [dd, J 4.2 y 13.9 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$], 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.10 [dd, J 7.6 y 13.9 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$], 1.76-1.68 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.01 (d, J 6.7 Hz, 3H, CH_3CH), 0.84 (d, J 6.7 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

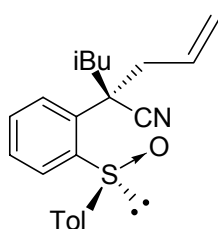
^{13}C RMN: δ 144.3, 141.5, 141.1, 137.0, 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.1, 130.2, 130.0 (2C), 129.8, 129.4, 125.8 (2C), 122.5 (CN), 120.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 49.1 (CCN), 47.6

($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 47.5 (CHCH_2CCN), 26.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 23.7 [1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 22.8 [1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 352 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 334 (6), 123 (10).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 352.1735; encontrado: 352.1724.

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**101b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -66.6$ (c 0.2, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

¹H RMN: δ 7.82-7.85 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.50 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.79-5.66 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.31-5.14 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.30 [dd, J 6.8 y 14.3

Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 3.00 [dd, J 7.1 y 14.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.23 (dd, J 5.3 y 14.4 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$], 2.06 (dd, J 7.8 y 14.4 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}$], 1.64-1.55 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.94 (d, J 6.7 Hz, 3H, CH_3CH), 0.69 (d, J 6.7 Hz, 3H, CH_3CH) ppm.

¹³C RMN: δ 144.0, 141.7, 140.6, 137.3, 131.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.3, 130.1 (2C), 130.0, 129.6, 128.9, 126.2 (2C), 122.8 (CN), 120.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 49.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 48.2 (CCN), 44.7 (CHCH_2CCN), 26.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 23.5 [1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 22.8 [1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 352 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 334 (6), 123 (10).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 352.1735; encontrado: 352.1724.

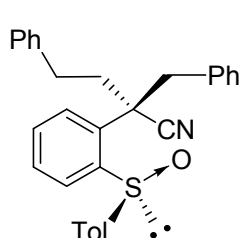
[2R,(S)S] y [2S,(S)S]-2-Bencil-4-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**102a** + **102b**).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 66:34 de 4-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**83**) como sustrato y bromuro de bencilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una

mezcla 90:10 de diastereoisómeros **102a** + **102b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3).

Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 90%.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**102a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -108.4^{\circ}$ (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

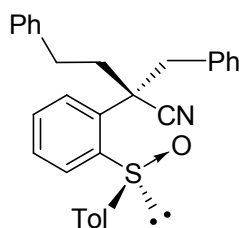
¹H RMN: δ 7.86-7.83 (m, 1H), 7.59 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.32-7.32 (m, 8H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.59 y 3.58 (sistema AB, *J* 13.8 Hz, 2H, C₆H₅CH₂CCN), 2.95-2.77 (m, 2H, CH₂CH₂CCN), 2.68-2.59 [m, 1H, CH₂CH(H)CCN], 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

¹³C RMN: δ 145.4, 141.5, 140.8, 140.2, 136.7, 133.9, 131.8, 130.5 (2C), 130.2 (2C), 130.0 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 127.7, 126.4, 125.7 (2C), 122.5 (CN), 49.1 (CCN), 47.7 (C₆H₅CH₂CCN), 40.1 (C₆H₅CH₂CH₂), 31.9 (C₆H₅CH₂CH₂), 21.4 (CH₃C₆H₄) ppm.

EM (ESI+) *m/z* 450 [M+H]⁺ (100), 266 (8).

EMAR (ESI+) calculado para C₃₀H₂₈NOS (M+H)⁺: 450.1886; encontrado: 450.1869.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**102b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -108.4^{\circ}$ (*c* 0.8, CHCl₃).

IR (película): 2239, 1029 cm⁻¹.

¹H RMN (mezcla 66:34 de **83a** + **83b**): δ 8.07 (dd, *J* 1.3 y 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* 7.3 Hz, 1H), 7.70-7.16 (m, 32H), 7.10 (dd, *J* 2.4 y 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* 1.6 y 7.6 Hz, 1H), 3.95 y 3.62 (sistema AB, *J* 13.9 Hz, 2H, CCH₂C₆H₅), 3.66 y 3.57 (sistema AB, *J* 13.8 Hz, 2H, CCH₂C₆H₅), 3.01-2.40 (m, 8H, 2 × CH₂CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.43 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

^{13}C RMN (mezcla 66:34 de **83a** + **83b**): δ 145.3, 143.4, 141.9, 141.4, 140.8, 140.6, 140.2, 139.5, 136.7, 136.3, 134.4, 133.9, 131.9, 131.8, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 127.4, 126.4, 126.3, 126.2, 125.7, 122.5 (CN), 121.7 (CN), 52.0 (C), 49.1 (C), 47.6 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}$), 45.6 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}$), 42.5 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 40.1 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.8 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.6 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 21.3 ($2\text{C}, 2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

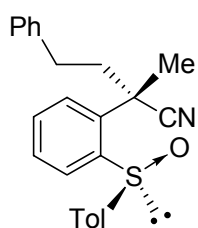
EM (ESI+) m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 266 (8).

EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 450.1886; encontrado: 450.1869.

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-4-Fenil-2-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (104a** + **104b**).**

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 66:34 de 4-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**83**) como sustrato y yoduro de metilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 83:17 de diastereoisómeros **103a** + **103b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 88%.

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**103a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -108.4^\circ$ (c 0.8, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.83-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 4H), 7.29-7.17 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 2H), 2.81-2.34 (m, 4H,

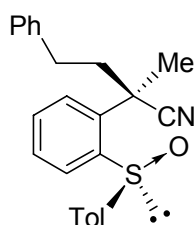
CH_2CH_2), 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.08 (s, 3H, CH_3CCN) ppm.

^{13}C RMN: δ 145.1, 141.4, 140.9, 139.7, 138.6, 132.0, 130.1, 130.0, 129.9 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.8, 126.4, 125.8 (2C), 123.8 (CN), 44.2 (CCN), 41.8 (CH_2CCN), 31.7 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 26.4 (CH_3CCN), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 374 $[M+H]^+$ (100), 107 (9), 91 (16).

EMAR (FAB+) calculado para $C_{24}H_{24}NOS$: 374.1578; encontrado: 374.1567.

Diastereoisómero [2*R*,(S)S]-**103b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -104.3 (c 0.7, $CHCl_3$).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

1H RMN: δ 7.83-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 4H), 7.29-7.17 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 2H), 2.81-2.34 (m, 4H,

$\underline{CH_2CH_2}$), 2.38 (s, 3H, $\underline{CH_3C_6H_4}$), 2.08 (s, 3H, $\underline{CH_3CCN}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 145.1, 141.4, 140.9, 139.7, 138.6, 132.0, 130.1, 130.0, 129.9 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.8, 126.4, 125.8 (2C), 123.8 (CN), 44.2 (\underline{CCN}), 41.8 ($\underline{CH_2CCN}$), 31.7 ($C_6H_5\underline{CH_2}$), 26.4 ($\underline{CH_3CCN}$), 21.4 ($\underline{CH_3C_6H_4}$) ppm.

EM (FAB+) m/z 374 $[M+H]^+$ (100), 107 (9), 91 (16).

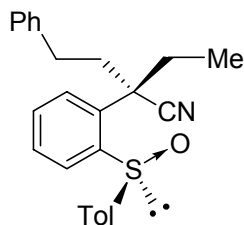
EMAR (FAB+) calculado para $C_{24}H_{24}NOS$: 374.1578; encontrado: 374.1567.

[2*S*,(S)S] y [2*R*,(S)S]-2-Etil-4-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**104a** + **104b**).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 66:34 de 4-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**83**) como sustrato y triflato de etilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 1 h. Se obtiene una mezcla 79:21 de diastereoisómeros **104a** + **104b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH_2Cl_2 - Et_2O -hexano (30:1:2).

Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 96%.

Diastereoisómero [2*S*,(S)S]-**104a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_D$ -119.2 (c 1.6, $CHCl_3$).

IR (película): 2237, 1029 cm^{-1} .

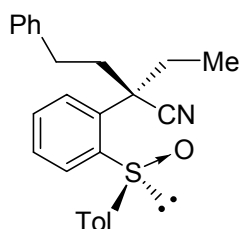
^1H RMN: δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42 y 7.25 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.91-6.88 (m, 2H), 2.87-2.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.47-2.26 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CCN} + \text{CH}_3\text{CH}_2$), 2.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.08 (t, J 7.3 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.7, 141.7, 140.9, 139.7, 136.6, 132.0, 130.1 (2C), 129.9, 129.7, 129.4, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 126.3, 126.1 (2C), 122.4 (CN), 50.8 (CCN), 42.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCN}$), 32.8 (CH_3CH_2), 31.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 10.1 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 107 (14), 91 (17).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 388.1735; encontrado: 388.1740.

Diastereoisómero [2*R*,(S)S]-**104b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -107.7$ (c 1.1, CHCl_3).

IR (película): 2237, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.86-7.77 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.44 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.28-7.15 (m, 5H), 2.99-2.71 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.55-2.45 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.36-2.24 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.95 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.2, 141.5, 141.0, 140.2, 136.6, 132.0, 130.3, 130.0 (2C), 129.9, 129.3, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 125.6 (2C), 122.4 (CN), 50.7 (CCN), 41.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCN}$), 35.4 (CH_3CH_2), 32.1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 9.7 (CH_3CH_2) ppm.

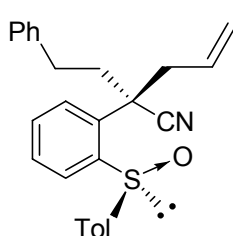
EM (FAB+) m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 107 (14), 91 (17).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 388.1735; encontrado: 388.1740.

[2*S*,(*S*)*S*] y [2*R*,(*S*)*S*]-2-Feniletil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (105a** + **105b**).**

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 66:34 de 4-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**83**) como sustrato y yoduro de alilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 30 min. Se obtiene una mezcla 96:4 de diastereoisómeros **105a** + **105b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 83%.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**105b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -89.9$ (*c* 2.3, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.32-7.18 (m, 7H), 5.72-5.58 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20-5.13 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.08 [dd, *J* 6.6 y 14.3 Hz, 1H,

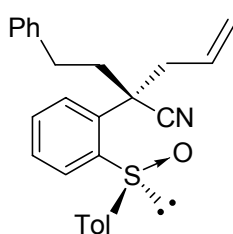
$\text{CH}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 2.98 [dd, *J* 6.6 y 14.3 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 2.92-2.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCN}$), 2.62-2.42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCN}$), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.7, 141.5, 140.8, 140.2, 136.5, 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.8, 130.4, 130.1, 130.0 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 125.7 (2C), 122.2 (CN), 121.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 48.9 (CCN), 45.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 41.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 31.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 360 (19), 322 (22), 219 (33), 91 (38).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 400.1735; encontrado: 400.1746.

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**105b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -138.6$ (*c* 1.2, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.97-7.93 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.44 y 7.23 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.92-6.89 (m, 2H), 5.84-5.70 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34-5.17 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.33 [dd, J 6.7 y 14.4 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 3.05 [dd, J 7.4 y 14.0 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 2.84-2.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCN}$), 2.52-2.31 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCN}$), 2.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN: δ 143.8, 141.8, 140.8, 139.5, 136.4, 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.1, 130.1 (2C), 129.9 (2C), 129.0, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 126.3, 126.1 (2C), 122.0 (CN), 121.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 49.3 (CCN), 43.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 31.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

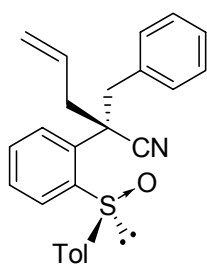
EM (FAB+) m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 360 (19), 322 (22), 219 (33), 91 (38).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOS}$: 400.1735; encontrado: 400.1746.

[2S,(S)S] y [2R,(S)S]-2-Bencil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]pent-4-enonitrilo (106a + 106b).

El producto se obtiene a partir de una mezcla diastereoisomérica 66:34 de 3-fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propanonitrilo (**84**) como sustrato y bromuro de alilo como reactivo electrofílico. La reacción se agita durante 1 h. Se obtiene una mezcla 95:5 de diastereoisómeros **106a** + **106b** que se purifica utilizando como eluyente AcOEt-hexano (1:3). Rendimiento (para ambos diastereoisómeros): 77%.

Diastereoisómero [2S,(S)S]-**106a** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -124.1$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1}

^1H RMN: δ 7.92-7.87 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.31-7.19 (m, 5H), 5.75-5.63 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30-5.24 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.88 y 3.61 [sistema AB, J 13.8 Hz, 2H,

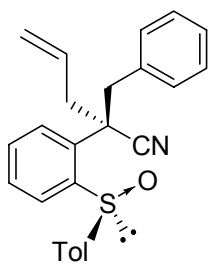
$\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4$], 3.35 [dd, J 5.8 y 14.4 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 3.14 [dd, J 7.6 y 14.4 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 2.48 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.1, 141.6, 140.7, 136.5, 134.3, 131.8 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 131.0, 130.4 (2C), 130.1 (2C), 130.0, 129.6, 128.5, 128.2 (2C), 127.4, 125.9 (2C), 121.4 (CN), 121.0 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 51.5 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 45.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 45.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

EM (FAB+) m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 307 (14), 219 (12).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NOS}$: 386.1578; encontrado: 386.1582.

Diastereoisómero [2*R*,(S)*S*]-**106b** (aceite incoloro).



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -107.7$ (c 1.1, CHCl_3).

IR (película): 2239, 1029 cm^{-1}

^1H RMN: δ 7.92-7.87 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.31-7.19 (m, 5H), 5.75-5.63 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 5.30-5.24 (m, 2H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 3.88 y 3.61 [sistema AB, J 13.8 Hz, 2H,

$\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4$], 3.35 [dd, J 5.8 y 14.4 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 3.14 [dd, J 7.6 y 14.4 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{H})\text{CH}=\text{CH}_2$], 2.48 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

^{13}C RMN: δ 144.1, 141.6, 140.7, 136.5, 134.3, 131.8 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 131.0, 130.4 (2C), 130.1 (2C), 130.0, 129.6, 128.5, 128.2 (2C), 127.4, 125.9 (2C), 121.4 (CN), 121.0 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 51.5 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$), 45.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 45.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

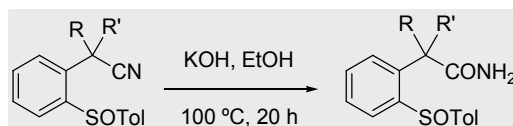
EM (FAB+) m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 307 (14), 219 (12).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NOS}$: 386.1578; encontrado: 386.1582.

4.2.2 Hidrólisis básica de (S)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos cuaternarios. Procedimiento general.

Sobre una disolución de 0.3 mmol de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonitrilos en EtOH (1 ml) se adicionan 0.5 ml de una disolución acuosa 10M de KOH.

La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 20 h. A continuación se enfría y se neutraliza con una disolución acuosa 6N de HCl. El producto se extrae con una mezcla iPrOH-CHCl₃ (1:3) (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía (*Esquema 4.19*).

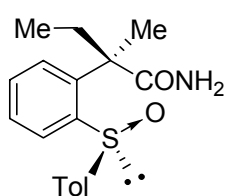


Esquema 4.19

[2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-Metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanamida (107a + 107b).

El producto se obtiene utilizando una mezcla diastereoisomérica 93:7 de [2*R*,(*S*)*S*] y [2*S*,(*S*)*S*]-2-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**86a** + **86b**) como producto de partida. Se obtiene una mezcla 93:7 de diastereoisómeros **107a** + **107b** que se separan y purifican por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂-MeOH (95:5).

Diastereoisómero [2*R*,(*S*)*S*]-**107a**. Rendimiento: 89% (sólido blanco).



P.f. 79-81 °C (CH₂Cl₂-MeOH).

[α]_D²⁰ -100.9 (c 0.7, EtOH).

IR (KBr): 3349, 3191, 1671, 1026 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.70 (d, *J* 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.45 y 7.24

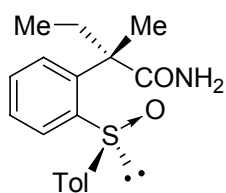
(sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃), 5.51 (s ancho, 2H, NH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.37-2.26 (m, 1H, CH₂), 2.06-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.73 (s, 3H, CH₃C), 0.72 (t, *J* 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

^{13}C RMN: δ 179.0 (CO), 146.3, 142.7, 141.4, 140.9, 131.7, 129.9, 129.7 (2C), 129.3, 127.3, 125.7 (2C), 51.0 (C), 33.1 (CH_3CH_2), 25.2 (CH_3C), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 8.4 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (36), 299 (100), 205 (9).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$: 316.1365; encontrado: 316.1379.

Diastereoisómero [2*S*,(*S*)*S*]-**107b**. Rendimiento: 5% (sólido blanco).



P.f. 208-210 °C (CH_2Cl_2 -MeOH).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -109.5$ (c 0.5, EtOH).

IR (KBr): 3349, 3191, 1671, 1026 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.57-7.40 (m, 3H), 7.50 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.37-7.29 (m, 1H), 5.85 (s ancho, 1H, NH_2), 5.73 (s ancho, 1H, NH_2), 2.58-2.47 (m, 1H, CH_2), 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.12-2.00 (m, 1H, CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3C), 0.77 (t, J 7.3 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

^{13}C RMN: δ 179.9 (CO), 146.0, 142.8, 141.2, 140.7, 131.5, 129.8, 129.5 (2C), 129.0, 127.3, 125.6 (2C), 51.2 (C), 32.2 (CH_3CH_2), 25.7 (CH_3C), 21.3 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 9.0 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (28), 299 (100), 215 (12).

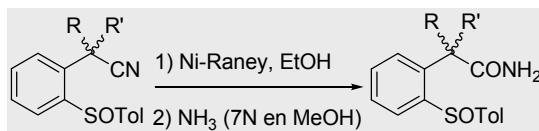
EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 316.1365; encontrado: 316.1374.

4.2.3 Desulfinilación de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetamidas.

Procedimiento general.

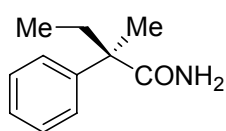
Sobre una disolución de 2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetamida (0.1 mmol) en EtOH (1 ml), se adiciona aproximadamente 1 g de una suspensión de níquel Raney en EtOH. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, el líquido sobrenadante lo retiramos y sobre el níquel Raney se

adiciona una disolución metanólica 7N de NH_3 (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 30 min calentando a reflujo y esta operación se repite una vez mas. Los diferentes extractos se filtran sobre Celita y el eluyente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (*Esquema 4.20*).



Esquema 4.20

(R)-2-Metil-2-fenilbutanamida (108)²⁸.



Se obtiene a partir de 37 mg (0.117 mmol) de [2*R*,(*S*)]-2-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanamida (**107a**). El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH_2Cl_2 -MeOH (95:5). Rendimiento: 75% (sólido blanco).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -12.7 (*c* 0.9, benceno); [Lit.;**Error! Marcador no definido.** $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -18.3 (*c* 4, benceno) para el enantiomero *R*].

^1H RMN: δ 7.39-7.31 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 5.43 (s ancho, 1H, NH_2), 5.15 (s ancho, 1H, NH_2), 2.04 (td, *J* 3.0 y 7.5 Hz, 1H, CH_2), 1.53 (s, 3H, CH_3C), 0.81 (t, *J* 7.7 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm.

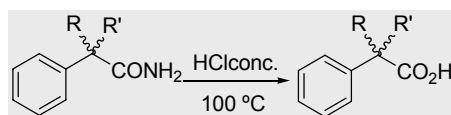
^{13}C RMN: δ 179.5 (CO), 143.8, 128.6 (2C), 126.9, 126.7 (2C), 50.7 (C), 31.4 (CH_3CH_2), 23.1 (CH_3C), 8.8 (CH_3CH_2) ppm.

EM (FAB+) *m/z* 200 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (89).

EMAR (FAB+) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$: 178.1226; encontrado: 178.1204.

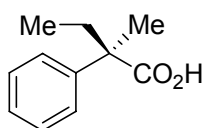
4.2.4 Hidrólisis ácida de fenilacetamidas. Procedimiento general.

Sobre una fenilacetanamida (0.1 mmol) se adiciona 1 ml de HCl conc. y la mezcla de reacción se calienta a 100 °C en tubo sellado durante 72 h. A continuación se enfria, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (*Esquema 4.21*).



Esquema 4.21

Ácido (*R*)-2-Metil-2-fenilbutanoico (109).



Se obtiene a partir de 10 mg (0.056 mmol) de (*R*)-2-metil-2-fenilbutanamida (108). El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂-MeOH (98:2). Rendimiento: 80% (sólido blanco).

[α]_D²⁰ -32.6 (*c* 0.3, benceno); [Lit.] **Error! Marcador no definido.** [α]_D²⁰ +30.2 (*c* 4.5, benceno) para el enantiomero *S*].

¹H RMN: δ 7.39-7.31 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 2.16-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.56 (s, 3H, CH₃C), 0.84 (t, *J* 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

¹³C RMN: δ 181.8 (CO), 142.8, 128.4 (2C), 126.9, 126.2 (2C), 50.3 (C), 31.6 (CH₃CH₂), 21.7 (CH₃C), 9.0 (CH₃CH₂) ppm.

4.3 BIBLIOGRAFÍA

¹ Revisión sobre construcción de estereocentros cuaternarios: a) K. Fuji *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037; b) E. J. Corey, A. Guzmán-Pérez *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388; c) J. Christoffers, A. Mann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591; d) J. Christoffers A. Baro *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473; e) B. M. Trost, C. Jiang *Synthesis* **2006**, 369.

² a) Y. S. Park, M. L. Boys, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3757; b) N. C. Faibish, Y. S. Park, S. Lee, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11561.

³ C. Spino, C. Beaulieu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1930.

⁴ a) S. Saito, M. Nakadai, H. Yamamoto *Synlett* **2000**, 1107; b) T. Oo, T. Miki, M. Taniguchi, M. Shiraishi, M. Takeuchi, K. Maruoka *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3796.

⁵ M. Nakamura, T. Inoue, A. Sato, E. Nakamura *Org. Lett.* **2000**, 2, 2193.

⁶ a) B. M. Trost, G. M. Schroeder *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6759; b) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu *Org. Lett.* **2001**, 3, 149; c) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1456; d) B. M. Trost, M. L. Crawley *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

⁷ Revisión sobre construcción de estereocentros cuaternarios basados en reacciones de Michael enantioselectivas: a) J. Christoffers, A. Baro *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1688; b) J. Christoffers *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4862.

⁸ a) M. Sawamura, Y. Hamashima, Y. Ito *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6479; b) H. Asai, E. Mori, T. Arai, M. Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **1996**, 56, 5561; c) Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2968; d) Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11240;

- e) S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582.
- ⁹ a) D. Desmaële, K. Mekouar, J. d'Angelo *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890; b) L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2488; d) D. Desmaële, S. Delarue-Cochin, C. Cavé, J. d'Angelo, G. Morgant *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2421; c) J. Christoffers, A. Mann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2752; d) J. Christoffers, B. Kreidler, S. Unger, W. Frey *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2845.
- ¹⁰ a) D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2278; b) D. Enders, M. Bartsch, D. Backhaus, J. Runsink, G. Raabe *Synthesis* **1996**, 1438.
- ¹¹ I. D. Hills, G. C. Fu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3921.
- ¹² a) R. A. Bragg, J. Clayden *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8323; b) M. Hatano, M. Terada, K. Mikami *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 249; c) R. S. Grainger, A. Patel *Chem. Commun.* **2003**, 1072; d) D. J. Wardrop, M. S. Burge *Chem. Commun.* **2004**, 1230.
- ¹³ a) A. D. Lebsack, J. T. Link, L. E. Overman, B. A. Stearns *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9008; b) L. E. Overman, E. A. Peterson *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2525; c) J. J. Kodanko, L. E. Overman *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2528.
- ¹³ B. Jiang, M. Xu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543.
- ¹⁴ H. M. Davies, G. H. Lee *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117.
- ¹⁵ X.-D. Hu, C.-A. Fan, F.-M. Zhang, Y. Q. Tu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1702.
- ¹⁶ J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2507.
- ¹⁷ M. C. Carreño, M. Pérez-González, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Commun.* **2002**, 3052.

- ¹⁸ Resultados recogidos en la tesis doctoral presentada por la Dr. María Teresa Aranda Gallego.
- ¹⁹ D. S. Im, C. S. Cheong, S. H. Lee, B. H. Youn, S. C. Kim *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1309.
- ²⁰ H. Itoh, H. Tanaka, H. Ohta, H. Takeshiba *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 909.
- ²¹ Y. Norimine, N. Yamamoto, Y. Suzuki, T. Kimura, K. Kawano, K. Ito, S. Nagato, Y. Iimura, M. Yonaga *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1493.
- ²² W. H. Pirkle, M. S. Hoeskstra *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1832.
- ²³ M. Lukeman, J. C. Scaiano *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7698.
- ²⁴ X.-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries *J. Org. Chem.* **2000**, *69*, 2327.
- ²⁵ I. Erdelmeier, C. Tailhand-Lomont, J.-C. Yadan *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8152.
- ²⁶ J.-G. Ávila-Zárraga, M. Barroso, A. Covarrubías-Zúñiga, M. Romero-Ortega *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 389.
- ²⁷ D. J. Cram, J. D. Knight *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5835.
- ²⁸ A. M. Caperusso, A. Zampieri, L. A. Aronica, D. Banti *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1902; J. Wu, M. Mampreian, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584.
- ²⁹ a) S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt *Org. React.* **1984**, *31*, 1; b) F. F. Fleming, B. C. Shook *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1; c) J. Y. L. Chung, R. Cvetovich, J. Amato, J. C. McWilliams, R. Reamer, L. DiMichele *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3593.
- ³⁰ a) D. C. Croisat, J. Seyden-Penne, T. Strzalko, L. Wartski *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6435; b) A. Abbotto, S. Bradamante, G. A. Pagani *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 449; c) G. Boche *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 277; d) G. Boche, M. Marsch, K. Harms *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 373; e) J. Baker, N. D. R. Barnett, D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, P. A. O'Neil *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1366; f) G. Boche, M. Marsch, K. Harms *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6924.

- ³¹ J.-Y. Le Questel, M. Berthelot, C. Laurence *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 347 ; distancia de enlace obtenida de 5059 nitrilos de la base de datos estructural de Cambridge.
- ³² a) J. P. Richard, G. Williams, J. Gao *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 715; b) S. Bradamante, G. A. Pagani *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1035; c) S. K. Dayal, S. Ehrenson, R. W. Taft *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9113.
- ³³ a) D. Enders, J. P. Shilvock *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359; b) I. Langlotz, M. Marsch, K. Harms, G. Z. Boche *Kristallography* **1999**, 214, 509; c) W. Zarges, Marsch, K. Harms, G. Z. Boche *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, 28, 1392.
- ³⁴ F. F. Fleming, B. C. Shook *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2885 y referencias citadas en el artículo.
- ³⁵ M Hesse, H. Meier, B. Zeeh en *Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica*, Ed. Editorial Síntesis, p. 148.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral acerca de la influencia ejercida por el grupo sulfinilo separados por tres enlaces del centro quiral (inducción 1,4) se pueden extraer las siguientes conclusiones.

1. Reacción de de hidrocianación de aldehídos

La reacción de hidrocianación con Et_2AlCN de 2-sulfinilbenzaldehído transcurre con ausencia de estereoselectividad. Sin embargo, en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ se consigue una elevada diastereoselectividad, debido a la formación de un quelato de siete miembros entre el metal y los oxígenos sulfinílico y carbonílico como fase previa al ataque nucleofílico del cianuro. La estereoselectividad de la reacción de hidrocianación empleando cianuros de trialquilsililo es altamente dependiente del volumen estérico del resto alquílico que a su vez, determinará la temperatura de reacción. El TMSCN y TBDMSCN transcurren con elevadas diastereoselectividades a bajas temperaturas, mientras que el TIPSCN fuerza un aumento de la temperatura de reacción que justifica la disminución de la diastereoselectividad.

2. Reacción de de hidrocianación de iminas

La reacción de hidrocianación de iminas, sintetizadas de manera convencional desde el 2-sulfinilbenzaldehído, en presencia de Et_2AlCN transcurre con muy baja estereoselectividad para las *N*-aril y *N*-alquiliminas. La menor reactividad de estas requiere un aumento de los equivalentes de cianuro, tiempos de reacción prolongados y aumentos en la temperatura de reacción, estos factores provocan la falta de estereoselectividad de estos sustratos y sólo el

empleo de *N*-sulfoniliminas en esta reacción proporciona una mayor diastereoselectividad tanto en presencia como en ausencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como catalizador.

3. Síntesis de cianhidrinas terciarias

La imposibilidad de llevar a cabo la reacción de hidrocianación de cetonas nos permite desarrollar una metodología a partir de cianhidrinas secundarias sintetizadas a partir de 2-sulfinilbenzaldehído. La reacción del anión derivado de la cianhidrina secundaria *O*-protegida con diferentes agentes de acilación y alquilación transcurre buenos rendimientos y con elevadas estereoselectividades. Acabamos de ver como el grupo sulfinilo no sólo es eficaz en la inducción asimétrica de ataques nucleofílicos sobre posiciones bencílicas electrofílicas sino que también permite controlar la estereoselectividad de los aniones bencílicos que proporcionan las cianhidrinas terciarias.

4. Síntesis de α -aminonitrilos terciarios

El grupo sulfinilo no ha sido capaz de controlar la adición de cianuro a enlaces aldimínicos, proporcionando mezclas equimoleculares de α -aminonitrilos secundarios. En cambio, si se ha mostrado altamente eficaz, en cuanto a estereoselectividad, en la reacción del correspondiente anión de los α -aminonitrilos secundarios con diferentes electrófilos, procedimiento que permite obtener los α -aminonitrilos terciarios

5. Síntesis asimétrica de fenilacetoniros α,α -dialquilsustituidos

La reacción del (S)-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetonirol en presencia de diferentes agentes alquilantes no mostró ningún grado de estereoselectividad, reacción que daría lugar a los fenilacetoniros monosustituidos. La segunda reacción de alquilación empleando los fenilacetoniros monosustituidos como sustratos de partida evolucionó con elevadas estereoselectividades, descubriendo a su vez un proceso altamente estereodivergente, en el cual, el empleo de una base de potasio o de sodio proporciona como producto mayoritario un diastereoisómero o su contrario.

CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MATERIALES Y MÉTODOS GENERALES

6.1.1 Disolventes y reactivos

Los disolventes acetona, tolueno, benceno y diclorometano fueron suministrados por *SDS* y el hexano y el acetato de etilo por *Scharlau*. Todos ellos se utilizaron sin purificación previa.

Los disolventes anhidros fueron secados mediante los procedimientos habituales.¹ El tetrahidrofurano (*SDS*) y el éter etílico (*Merck*) se presecaron sobre KOH y CaCl₂, respectivamente, y posteriormente se destilaron sobre sodio bajo atmósfera de argón en presencia de benzofenona como indicador. El tolueno (*SDS*) fue presecado sobre CaCl₂ y posteriormente almacenado sobre sodio. El diclorometano (*SDS*) fue presecado sobre CaCl₂ y destilado sobre P₂O₅. También se han usado tetrahidrofurano (*SDS*), éter etílico (*SDS*), diclorometano (*SDS*) y dicloroetano (*SDS*) anhidro para análisis, añadiendo tamiz molecular de 4Å, que fue previamente activado en microondas durante 1 min a 500 wattios y posteriormente purgado en la línea de vacío (esta operación se tres veces).

La mayoría de los reactivos fueron adquiridos en *Aldrich* y se usaron sin purificación previa excepto la diisopropilamina y la trietilamina (destiladas sobre KOH) La disolución comercial de *n*-BuLi (2,5 M en hexano de *Aldrich*) se valoró antes de ser usada empleando como indicador *N*-pivaloil-*o*-toluidina.² El hidruro sódico (60% en aceite mineral) fue lavado tres veces con pentano inmediatamente antes de ser utilizado.

¹D. D. Perrin, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamom Press: Oxford, 1989.

²J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509.

6.1.2 Técnicas y aparatos

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F₂₅₄, de un espesor de capa de 0.2 mm (*Merck*). El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254/365 nm, o bien se utilizaron como reveladores químicos disoluciones de ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenilhidrazina y/o permanganato potásico.

La separación y purificación de la mayoría de las mezclas de reacción se realizó mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash) usando gel de sílice 60 con tamaño de partícula 230-400 mesh (*Merck*) como fase estacionaria. También se han utilizado columnas en fase normal Redisep™ en instrumento *Isco Combiflash* con detector ultravioleta. El eluyente empleado se especifica en cada caso, así como las proporciones de los disolventes, expresado en volumen/volumen.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se realizaron en espectrómetros *Bruker WP-200-SY* a 200 y 50 MHz, respectivamente; *Bruker AC-300*, *AV-300*, *AVII-300* y *AMX-300* a 300 y 75 MHz, respectivamente y *Bruker DRX-500* a 500 y 125 MHz, respectivamente. A menos que se indique de otro modo los espectros de resonancia de protón, carbono y experimentos bidimensionales se realizaron en un espectrómetro *Bruker AC-300*, *AVII-300* y *DRX-500*. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en CDCl₃ como disolvente (en caso contrario se especificarán la temperatura y el disolvente utilizado). Los desplazamientos químicos se describen en la escala δ (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado o, en su defecto, la señal del tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento se

expresan en hertzios. En los espectros de ^1H se indica además la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento (J , en Hz), el número de protones correspondientes a cada señal y la asignación de las señales mas significativas.

Los puntos de fusión se determinaron usando tubos capilares abiertos en un aparato *Gallempkamp* y no están corregidos.

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* con lámpara de sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Se describen las rotaciones específicas ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$), indicándose en cada caso la concentración c (en g/100 ml) y el disolvente empleado.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro *Bruker Vector 22* ($4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$) en películas entre ventanas de NaCl o empleando pastillas de KBr. Los máximos de absorción se indican en cm^{-1} .

Los análisis elementales se llevaron a cabo en los analizadores *Perkin-Elmer 2400 CHN serie I* y *Perkin-Elmer 2400 CHNS/O serie II* y vienen expresados en %.

Los espectros de masas y los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro *VG AutoSpec (Waters)* para impacto electrónico (IE) y bombardeo con átomos rápidos (FAB) y en un *QSTAR (Applied Biosystems)* para electrospray (ESI). Los datos obtenidos vienen expresados en unidades de relación masa/carga (m/z) y el valor entre paréntesis indica la intensidad relativa de la señal frente al pico base (100%).

Las difracciones de rayos X se realizaron en un difractómetro *Siemens P4* y se empleó el programa *SHELXTL/PC v5.0* para la resolución de sus estructuras.

Los excesos enantioméricos y en algunos casos, diastereoméricos se han determinado mediante HPLC en un equipo *Agilent 1100Series*, indicándose en

cada caso la columna utilizada, el eluyente y el flujo empleados así como los tiempos de retención (en min) para cada uno de los enantiómeros o diastereoisómeros.

6.1.3 Métodos computacionales

Los cálculos teóricos fueron realizados usando la serie de programas de *GAUSSIAN 98*.³ La geometría de todos los complejos fue optimizada en un nivel DFT utilizando el funcional híbrido B3LYP⁴. The standard 3-21G basis set was used for C, H, O, F and S, and the LANL2DZ relativistic pseudo potential was used for Y. Harmonic frequencies were calculated at the same level of theory to characterize the stationary points and to determine the zero-point energies (ZPE).

³M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. J. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, R. Komaromi, R. L. Gomperts, D. J. Martin, T. Fox, M. A. Keith, C. Y. Al-Laham, I. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98*, Revision A.9, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

⁴A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

ANEXOS

ANEXO 1. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

A.1.1 [2*R*,(*S*)]-2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil-[4-(trifluorometil)bencil amino]acetonitrilo (32 b).

Tabla A.1 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **32b**.

| | |
|-----------------------------------|--|
| Empirical formula | C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₂ O S |
| Formula weight | 428.46 |
| Temperature | 100(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | C2 |
| Unit cell dimensions | a = 45.0275(16) Å α = 90°. b = 7.2114(3) Å β = 95.116(2)°. c = 6.1034(2) Å γ = 90°. |
| Volume | 1973.95(13) Å ³ |
| Z | 4 |
| Density (calculated) | 1.442 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 1.863 mm ⁻¹ |
| F(000) | 888 |
| Crystal size | 0.20 x 0.12 x 0.04 mm ³ |
| Theta range for data collection | 1.97 to 68.24°. |
| Index ranges | -38 ≤ h ≤ 54, -7 ≤ k ≤ 8, -7 ≤ l ≤ 6 |
| Reflections collected | 5022 |
| Independent reflections | 2914 [R(int) = 0.0304] |
| Completeness to theta = 68.24° | 95.3 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 2914 / 1 / 347 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.071 |

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0.0436, wR2 = 0.1078 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0502, wR2 = 0.1125 |
| Absolute structure parameter | -0.03(2) |
| Largest diff. peak and hole | 0.336 and -0.259 e.Å ⁻³ |

Tabla A.2 Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **32b**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|----------|-------|
| S(1) | 1576(1) | 3754(1) | 7098(1) | 23(1) |
| N(1) | 1603(1) | 2002(4) | 2794(4) | 22(1) |
| N(2) | 2195(1) | 1266(5) | -186(6) | 42(1) |
| O(1) | 1580(1) | 4630(4) | 9338(4) | 30(1) |
| C(1) | 1228(1) | 4522(5) | 5703(5) | 24(1) |
| C(2) | 1191(1) | 5379(5) | 3659(5) | 24(1) |
| C(3) | 906(1) | 5720(5) | 2699(5) | 25(1) |
| C(4) | 655(1) | 5220(5) | 3740(6) | 26(1) |
| C(5) | 697(1) | 4442(5) | 5835(6) | 30(1) |
| C(6) | 980(1) | 4068(5) | 6819(5) | 25(1) |
| C(7) | 344(1) | 5531(7) | 2626(7) | 37(1) |
| C(8) | 1846(1) | 5049(5) | 5703(5) | 23(1) |
| C(9) | 1934(1) | 6754(5) | 6615(5) | 25(1) |
| C(10) | 2151(1) | 7776(5) | 5694(5) | 27(1) |
| C(11) | 2277(1) | 7112(5) | 3873(5) | 27(1) |
| C(12) | 2197(1) | 5381(5) | 3015(5) | 25(1) |
| C(13) | 1986(1) | 4293(4) | 3951(5) | 22(1) |
| C(14) | 1920(1) | 2303(5) | 3250(5) | 24(1) |
| C(15) | 2087(1) | 1759(5) | 1336(6) | 31(1) |
| C(16) | 1517(1) | 53(5) | 2404(6) | 28(1) |
| C(17) | 1215(1) | -33(5) | 1121(5) | 26(1) |
| C(18) | 1182(1) | -816(5) | -960(6) | 28(1) |
| C(19) | 904(1) | -883(5) | -2166(5) | 26(1) |
| C(20) | 659(1) | -117(5) | -1287(5) | 25(1) |
| C(21) | 687(1) | 682(5) | 799(5) | 26(1) |
| C(22) | 964(1) | 725(5) | 1989(5) | 26(1) |
| C(23) | 359(1) | -202(6) | -2570(5) | 30(1) |

| | | | | |
|------|--------|----------|----------|-------|
| F(1) | 375(1) | -69(4) | -4735(3) | 47(1) |
| F(2) | 219(1) | -1790(4) | -2247(5) | 63(1) |
| F(3) | 178(1) | 1164(4) | -2041(4) | 53(1) |

Tabla A.3 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al compuesto **32b**.

| | |
|-------------|----------|
| S(1)-O(1) | 1.504(2) |
| S(1)-C(1) | 1.804(3) |
| S(1)-C(8) | 1.804(3) |
| N(1)-C(14) | 1.449(4) |
| N(1)-C(16) | 1.471(5) |
| N(1)-H(1) | 0.90(4) |
| N(2)-C(15) | 1.144(5) |
| C(1)-C(2) | 1.389(4) |
| C(1)-C(6) | 1.396(5) |
| C(2)-C(3) | 1.387(4) |
| C(2)-H(2) | 0.92(4) |
| C(3)-C(4) | 1.392(5) |
| C(3)-H(3) | 1.02(5) |
| C(4)-C(5) | 1.394(5) |
| C(4)-C(7) | 1.516(4) |
| C(5)-C(6) | 1.385(5) |
| C(5)-H(5) | 0.86(4) |
| C(6)-H(6) | 1.00(4) |
| C(7)-H(7A) | 0.94(9) |
| C(7)-H(7B) | 0.97(7) |
| C(7)-H(7C) | 0.91(8) |
| C(8)-C(9) | 1.392(5) |
| C(8)-C(13) | 1.401(5) |
| C(9)-C(10) | 1.384(5) |
| C(9)-H(9) | 0.93(4) |
| C(10)-C(11) | 1.379(5) |
| C(10)-H(10) | 0.94(4) |
| C(11)-C(12) | 1.389(5) |
| C(11)-H(11) | 0.88(4) |
| C(12)-C(13) | 1.392(5) |
| C(12)-H(12) | 1.03(4) |
| C(13)-C(14) | 1.519(5) |

| | |
|------------------|------------|
| C(14)-C(15) | 1.496(5) |
| C(14)-H(14) | 0.95(4) |
| C(16)-C(17) | 1.509(4) |
| C(16)-H(16A) | 1.02(4) |
| C(16)-H(16B) | 1.01(4) |
| C(17)-C(18) | 1.386(5) |
| C(17)-C(22) | 1.403(5) |
| C(18)-C(19) | 1.395(4) |
| C(18)-H(18) | 0.92(4) |
| C(19)-C(20) | 1.385(5) |
| C(19)-H(19) | 0.98(3) |
| C(20)-C(21) | 1.393(4) |
| C(20)-C(23) | 1.502(4) |
| C(21)-C(22) | 1.387(5) |
| C(21)-H(21) | 1.04(5) |
| C(22)-H(22) | 0.97(3) |
| C(23)-F(2) | 1.329(5) |
| C(23)-F(1) | 1.334(4) |
| C(23)-F(3) | 1.335(5) |
| O(1)-S(1)-C(1) | 103.82(14) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 104.95(14) |
| C(1)-S(1)-C(8) | 102.25(15) |
| C(14)-N(1)-C(16) | 114.5(3) |
| C(14)-N(1)-H(1) | 105(2) |
| C(16)-N(1)-H(1) | 118(2) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 120.5(3) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 126.0(3) |
| C(6)-C(1)-S(1) | 113.4(2) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 119.3(3) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 119(2) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 121(2) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 121.4(3) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 118(3) |
| C(4)-C(3)-H(3) | 121(3) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 118.1(3) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 120.7(3) |
| C(5)-C(4)-C(7) | 121.1(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 121.5(3) |

| | |
|--------------------|----------|
| C(6)-C(5)-H(5) | 121(2) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 117(2) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 119.1(3) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 120(2) |
| C(1)-C(6)-H(6) | 121(2) |
| C(4)-C(7)-H(7A) | 112(5) |
| C(4)-C(7)-H(7B) | 111(4) |
| H(7A)-C(7)-H(7B) | 94(6) |
| C(4)-C(7)-H(7C) | 120(5) |
| H(7A)-C(7)-H(7C) | 120(6) |
| H(7B)-C(7)-H(7C) | 94(6) |
| C(9)-C(8)-C(13) | 121.2(3) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 116.6(2) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 121.8(2) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 119.6(3) |
| C(10)-C(9)-H(9) | 121(3) |
| C(8)-C(9)-H(9) | 120(3) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 120.0(3) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 118(2) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 122(2) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 120.3(3) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 120(3) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 119(3) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121.1(3) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 122(2) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 116(2) |
| C(12)-C(13)-C(8) | 117.7(3) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 122.7(3) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 119.5(3) |
| N(1)-C(14)-C(15) | 111.4(3) |
| N(1)-C(14)-C(13) | 111.1(3) |
| C(15)-C(14)-C(13) | 111.7(3) |
| N(1)-C(14)-H(14) | 104(2) |
| C(15)-C(14)-H(14) | 107(2) |
| C(13)-C(14)-H(14) | 112(2) |
| N(2)-C(15)-C(14) | 174.7(4) |
| N(1)-C(16)-C(17) | 109.5(3) |
| N(1)-C(16)-H(16A) | 111(2) |
| C(17)-C(16)-H(16A) | 110(2) |

| | |
|---------------------|-----------|
| N(1)-C(16)-H(16B) | 109(2) |
| C(17)-C(16)-H(16B) | 107(2) |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 111(3) |
| C(18)-C(17)-C(22) | 118.7(3) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 120.7(3) |
| C(22)-C(17)-C(16) | 120.6(3) |
| C(17)-C(18)-C(19) | 121.0(3) |
| C(17)-C(18)-H(18) | 119(2) |
| C(19)-C(18)-H(18) | 120(2) |
| C(20)-C(19)-C(18) | 119.4(3) |
| C(20)-C(19)-H(19) | 122(2) |
| C(18)-C(19)-H(19) | 119(2) |
| C(19)-C(20)-C(21) | 120.7(3) |
| C(19)-C(20)-C(23) | 119.6(3) |
| C(21)-C(20)-C(23) | 119.7(3) |
| C(22)-C(21)-C(20) | 119.3(3) |
| C(22)-C(21)-H(21) | 120(2) |
| C(20)-C(21)-H(21) | 120(2) |
| C(21)-C(22)-C(17) | 120.8(3) |
| C(21)-C(22)-H(22) | 117.7(19) |
| C(17)-C(22)-H(22) | 121.5(19) |
| F(2)-C(23)-F(1) | 106.1(3) |
| F(2)-C(23)-F(3) | 107.1(3) |
| F(1)-C(23)-F(3) | 105.9(3) |
| F(2)-C(23)-C(20) | 111.9(3) |
| F(1)-C(23)-C(20) | 112.8(3) |
| F(3)-C(23)-C(20) | 112.6(3) |

Tabla A.4 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **32b**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| S(1) | 22(1) | 22(1) | 24(1) | 2(1) | 2(1) | 1(1) |
| N(1) | 20(1) | 21(2) | 25(1) | -1(1) | 2(1) | 0(1) |
| N(2) | 36(2) | 40(2) | 53(2) | -16(2) | 16(2) | -1(2) |
| O(1) | 28(1) | 36(1) | 25(1) | 1(1) | 1(1) | -1(1) |
| C(1) | 21(1) | 19(2) | 31(2) | -2(1) | 2(1) | -2(1) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| C(2) | 23(2) | 23(2) | 26(2) | 0(1) | 6(1) | -1(1) |
| C(3) | 29(2) | 20(2) | 26(2) | 0(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(4) | 22(2) | 20(2) | 37(2) | -4(1) | 0(1) | 1(1) |
| C(5) | 25(2) | 28(2) | 37(2) | -3(1) | 9(2) | -2(1) |
| C(6) | 27(2) | 21(2) | 27(1) | 1(1) | 7(1) | 0(1) |
| C(7) | 24(2) | 37(2) | 48(2) | 1(2) | -4(2) | 6(2) |
| C(8) | 21(1) | 22(2) | 26(1) | -1(1) | -3(1) | 1(1) |
| C(9) | 22(2) | 26(2) | 26(1) | -1(1) | 0(1) | 4(1) |
| C(10) | 27(2) | 17(2) | 35(2) | 0(1) | -1(1) | -1(1) |
| C(11) | 19(1) | 27(2) | 35(2) | 5(1) | -2(1) | -3(1) |
| C(12) | 19(1) | 28(2) | 29(2) | -2(1) | 2(1) | 1(1) |
| C(13) | 19(1) | 20(2) | 27(1) | 1(1) | -1(1) | 2(1) |
| C(14) | 22(1) | 22(2) | 27(1) | 0(1) | 1(1) | 1(1) |
| C(15) | 26(2) | 27(2) | 40(2) | -7(2) | 4(2) | 1(1) |
| C(16) | 27(2) | 20(2) | 36(2) | 1(1) | -1(1) | 1(1) |
| C(17) | 25(2) | 21(2) | 33(2) | 0(1) | 0(1) | -1(1) |
| C(18) | 25(2) | 23(2) | 36(2) | -1(1) | 8(1) | 1(1) |
| C(19) | 30(2) | 22(2) | 27(2) | -2(1) | 4(1) | -5(1) |
| C(20) | 24(1) | 24(2) | 28(2) | 3(1) | 1(1) | -4(1) |
| C(21) | 24(2) | 27(2) | 29(2) | 0(1) | 7(1) | -3(1) |
| C(22) | 31(2) | 22(2) | 24(2) | -1(1) | 2(1) | -3(1) |
| C(23) | 26(2) | 34(2) | 31(2) | 2(1) | 1(1) | -4(2) |
| F(1) | 36(1) | 71(2) | 31(1) | 3(1) | -4(1) | -3(1) |
| F(2) | 46(1) | 60(2) | 77(2) | 26(1) | -25(1) | -31(1) |
| F(3) | 28(1) | 73(2) | 55(1) | -17(1) | -8(1) | 14(1) |

Tabla A.5 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **32b**.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|-----------|-----------|---------|
| H(1) | 1543(7) | 2830(50) | 1740(50) | 11(8) |
| H(2) | 1351(9) | 5790(60) | 2970(60) | 20(9) |
| H(3) | 885(10) | 6370(70) | 1220(70) | 41(12) |
| H(5) | 542(8) | 4250(50) | 6520(60) | 17(9) |
| H(6) | 1005(8) | 3470(60) | 8310(60) | 25(9) |
| H(7A) | 267(17) | 4460(130) | 1910(140) | 120(30) |
| H(7B) | 196(15) | 5530(110) | 3690(100) | 90(20) |
| H(7C) | 291(16) | 6670(120) | 2090(120) | 90(20) |
| H(9) | 1856(8) | 7150(60) | 7910(60) | 27(10) |

| | | | | |
|--------|---------|-----------|-----------|--------|
| H(10) | 2205(8) | 8970(60) | 6210(50) | 20(8) |
| H(11) | 2415(9) | 7760(60) | 3280(60) | 26(9) |
| H(12) | 2291(9) | 4820(60) | 1690(60) | 30(10) |
| H(14) | 1976(8) | 1450(50) | 4410(60) | 21(9) |
| H(16A) | 1510(8) | -640(50) | 3850(60) | 21(9) |
| H(16B) | 1664(9) | -550(60) | 1460(70) | 35(11) |
| H(18) | 1346(8) | -1340(60) | -1520(60) | 22(8) |
| H(19) | 888(7) | -1460(50) | -3630(60) | 17(8) |
| H(21) | 504(10) | 1340(70) | 1400(70) | 37(11) |
| H(22) | 978(7) | 1320(50) | 3430(50) | 11(8) |

Tabla A.6 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **32b**.

| | |
|-------------------------|-----------|
| O(1)-S(1)-C(1)-C(2) | 127.7(3) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(2) | 18.7(3) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(6) | -56.3(3) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(6) | -165.3(3) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | -2.3(5) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | 173.5(3) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | -0.1(5) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 3.1(5) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(7) | -177.5(3) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | -3.8(5) |
| C(7)-C(4)-C(5)-C(6) | 176.8(4) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | 1.5(5) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | 1.6(5) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | -174.7(3) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(9) | -16.4(3) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(9) | 91.7(2) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(13) | 156.3(2) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(13) | -95.5(3) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | 4.0(4) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | 176.8(2) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | 0.5(5) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | -2.8(5) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | 0.6(5) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | 3.7(4) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | -172.1(3) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | -6.0(4) |

| | |
|-------------------------|-----------|
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | -178.4(2) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(14) | 169.9(3) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(14) | -2.4(4) |
| C(16)-N(1)-C(14)-C(15) | 62.9(4) |
| C(16)-N(1)-C(14)-C(13) | -171.9(3) |
| C(12)-C(13)-C(14)-N(1) | -130.3(3) |
| C(8)-C(13)-C(14)-N(1) | 53.9(4) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | -5.2(4) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(15) | 179.0(3) |
| N(1)-C(14)-C(15)-N(2) | -18(5) |
| C(13)-C(14)-C(15)-N(2) | -143(5) |
| C(14)-N(1)-C(16)-C(17) | -158.1(3) |
| N(1)-C(16)-C(17)-C(18) | 117.4(3) |
| N(1)-C(16)-C(17)-C(22) | -60.9(4) |
| C(22)-C(17)-C(18)-C(19) | -1.0(5) |
| C(16)-C(17)-C(18)-C(19) | -179.3(3) |
| C(17)-C(18)-C(19)-C(20) | 1.5(5) |
| C(18)-C(19)-C(20)-C(21) | -1.3(5) |
| C(18)-C(19)-C(20)-C(23) | -179.4(3) |
| C(19)-C(20)-C(21)-C(22) | 0.8(5) |
| C(23)-C(20)-C(21)-C(22) | 178.8(3) |
| C(20)-C(21)-C(22)-C(17) | -0.3(5) |
| C(18)-C(17)-C(22)-C(21) | 0.5(5) |
| C(16)-C(17)-C(22)-C(21) | 178.8(3) |
| C(19)-C(20)-C(23)-F(2) | 85.2(4) |
| C(21)-C(20)-C(23)-F(2) | -92.9(4) |
| C(19)-C(20)-C(23)-F(1) | -34.3(5) |
| C(21)-C(20)-C(23)-F(1) | 147.6(3) |
| C(19)-C(20)-C(23)-F(3) | -154.1(3) |
| C(21)-C(20)-C(23)-F(3) | 27.8(5) |

Tabla A.7 Datos para el enlace de hidrógeno para el compuesto **32b** [Å and °].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|--------------------|---------|----------|----------|--------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.90(4) | 1.97(4) | 2.831(4) | 158(3) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 x,y,z-1

A.1.2 [2*S*,(*S*)*S*]-*N*-{Ciano[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]metil}-*p*-tolueno sulfonamida (36a).

Tabla A.8 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **36a**.

| | |
|-----------------------------------|--|
| Empirical formula | C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂ |
| Formula weight | 424.52 |
| Temperature | 100(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | P2(1) |
| Unit cell dimensions | a = 9.6663(13) Å α = 90°. b = 10.7795(14) Å β = 97.002(5)°. c = 10.0018(12) Å γ = 90°. |
| Volume | 1034.4(2) Å ³ |
| Z | 2 |
| Density (calculated) | 1.363 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 2.550 mm ⁻¹ |
| F(000) | 444 |
| Crystal size | 0.16 x 0.09 x 0.04 mm ³ |
| Theta range for data collection | 4.45 to 67.90°. |
| Index ranges | -11 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -10 ≤ l ≤ 12 |
| Reflections collected | 5857 |
| Independent reflections | 3128 [R(int) = 0.0297] |
| Completeness to theta = 67.90° | 96.3 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 3128 / 1 / 320 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.037 |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0566, wR2 = 0.1369 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0636, wR2 = 0.1428 |
| Absolute structure parameter | 0.08(3) |
| Largest diff. peak and hole | 0.526 and -0.222 e.Å ⁻³ |

Tabla A.9 Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **36a**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| C(1) | 3060(5) | 3892(4) | 6804(4) | 24(1) |
| C(2) | 1804(5) | 4584(4) | 7133(5) | 27(1) |
| C(3) | 5671(4) | 2721(5) | 9177(4) | 22(1) |
| C(4) | 6338(5) | 1588(5) | 9363(5) | 25(1) |
| C(5) | 7791(5) | 1549(5) | 9432(5) | 29(1) |
| C(6) | 8550(4) | 2616(5) | 9295(4) | 31(1) |
| C(7) | 7858(5) | 3747(5) | 9103(5) | 32(1) |
| C(8) | 6406(5) | 3803(5) | 9058(5) | 27(1) |
| C(9) | 10111(5) | 2536(6) | 9351(6) | 47(1) |
| C(10) | 2873(5) | 3638(4) | 5289(5) | 25(1) |
| C(11) | 3618(5) | 4273(4) | 4415(5) | 25(1) |
| C(12) | 3444(5) | 3999(5) | 3053(5) | 31(1) |
| C(13) | 2510(5) | 3087(5) | 2560(5) | 34(1) |
| C(14) | 1747(5) | 2463(4) | 3423(5) | 33(1) |
| C(15) | 1924(4) | 2737(5) | 4782(4) | 29(1) |
| C(16) | 3771(5) | 6635(4) | 5414(5) | 29(1) |
| C(17) | 3853(6) | 7021(4) | 6743(5) | 33(1) |
| C(18) | 3003(5) | 7966(5) | 7090(5) | 36(1) |
| C(19) | 2080(5) | 8552(4) | 6128(5) | 34(1) |
| C(20) | 2033(5) | 8167(5) | 4785(6) | 37(1) |
| C(21) | 2864(5) | 7222(5) | 4438(6) | 35(1) |
| C(22) | 1175(6) | 9595(5) | 6515(6) | 44(1) |
| N(1) | 3184(3) | 2711(4) | 7528(3) | 23(1) |
| N(2) | 820(5) | 5093(4) | 7332(5) | 38(1) |
| S(1) | 3847(1) | 2734(1) | 9108(1) | 22(1) |
| S(2) | 4912(1) | 5430(1) | 4997(1) | 28(1) |
| O(1) | 3443(4) | 1599(3) | 9681(3) | 28(1) |
| O(2) | 3435(3) | 3893(3) | 9623(3) | 27(1) |
| O(3) | 5514(4) | 5808(3) | 3754(4) | 36(1) |

Tabla A.10 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al compuesto **36a**.

| | |
|-------------|----------|
| C(1)-N(1) | 1.463(6) |
| C(1)-C(2) | 1.495(7) |
| C(1)-C(10) | 1.529(6) |
| C(1)-H(1A) | 1.01(5) |
| C(2)-N(2) | 1.137(7) |
| C(3)-C(8) | 1.378(7) |
| C(3)-C(4) | 1.383(7) |
| C(3)-S(1) | 1.757(4) |
| C(4)-C(5) | 1.399(7) |
| C(4)-H(4) | 0.92(5) |
| C(5)-C(6) | 1.379(7) |
| C(5)-H(5) | 1.03(6) |
| C(6)-C(7) | 1.394(8) |
| C(6)-C(9) | 1.506(6) |
| C(7)-C(8) | 1.400(7) |
| C(7)-H(7) | 0.91(5) |
| C(8)-H(8) | 0.92(6) |
| C(9)-H(9A) | 0.9800 |
| C(9)-H(9B) | 0.9800 |
| C(9)-H(9C) | 0.9800 |
| C(10)-C(11) | 1.380(6) |
| C(10)-C(15) | 1.389(7) |
| C(11)-C(12) | 1.384(7) |
| C(11)-S(2) | 1.812(5) |
| C(12)-C(13) | 1.385(7) |
| C(12)-H(12) | 0.92(5) |
| C(13)-C(14) | 1.377(7) |
| C(13)-H(13) | 1.01(5) |
| C(14)-C(15) | 1.380(7) |
| C(14)-H(14) | 0.86(6) |
| C(15)-H(15) | 0.91(6) |
| C(16)-C(21) | 1.383(7) |
| C(16)-C(17) | 1.386(7) |
| C(16)-S(2) | 1.786(5) |
| C(17)-C(18) | 1.380(7) |
| C(17)-H(17) | 1.04(6) |

| | |
|------------------|----------|
| C(18)-C(19) | 1.383(7) |
| C(18)-H(18) | 0.95(6) |
| C(19)-C(20) | 1.401(8) |
| C(19)-C(22) | 1.503(8) |
| C(20)-C(21) | 1.367(8) |
| C(20)-H(20) | 0.95(6) |
| C(21)-H(21) | 0.98(6) |
| C(22)-H(22A) | 0.9800 |
| C(22)-H(22B) | 0.9800 |
| C(22)-H(22C) | 0.9800 |
| N(1)-S(1) | 1.631(3) |
| N(1)-H(1B) | 0.81(5) |
| S(1)-O(1) | 1.425(3) |
| S(1)-O(2) | 1.427(3) |
| S(2)-O(3) | 1.492(4) |
| | |
| N(1)-C(1)-C(2) | 110.2(4) |
| N(1)-C(1)-C(10) | 109.1(4) |
| C(2)-C(1)-C(10) | 107.9(4) |
| N(1)-C(1)-H(1A) | 111(3) |
| C(2)-C(1)-H(1A) | 108(3) |
| C(10)-C(1)-H(1A) | 110(3) |
| N(2)-C(2)-C(1) | 177.1(5) |
| C(8)-C(3)-C(4) | 121.5(4) |
| C(8)-C(3)-S(1) | 121.0(4) |
| C(4)-C(3)-S(1) | 117.5(3) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 118.8(4) |
| C(3)-C(4)-H(4) | 124(3) |
| C(5)-C(4)-H(4) | 117(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 120.9(5) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 119(3) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 120(3) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 119.4(4) |
| C(5)-C(6)-C(9) | 119.4(5) |
| C(7)-C(6)-C(9) | 121.2(5) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 120.3(5) |
| C(6)-C(7)-H(7) | 124(3) |
| C(8)-C(7)-H(7) | 116(3) |
| C(3)-C(8)-C(7) | 119.1(5) |

| | |
|-------------------|----------|
| C(3)-C(8)-H(8) | 120(4) |
| C(7)-C(8)-H(8) | 121(4) |
| C(6)-C(9)-H(9A) | 109.5 |
| C(6)-C(9)-H(9B) | 109.5 |
| H(9A)-C(9)-H(9B) | 109.5 |
| C(6)-C(9)-H(9C) | 109.5 |
| H(9A)-C(9)-H(9C) | 109.5 |
| H(9B)-C(9)-H(9C) | 109.5 |
| C(11)-C(10)-C(15) | 119.2(4) |
| C(11)-C(10)-C(1) | 122.1(4) |
| C(15)-C(10)-C(1) | 118.7(4) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 120.5(4) |
| C(10)-C(11)-S(2) | 122.1(4) |
| C(12)-C(11)-S(2) | 117.3(3) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 119.8(4) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 119(3) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 121(3) |
| C(14)-C(13)-C(12) | 119.9(5) |
| C(14)-C(13)-H(13) | 120(3) |
| C(12)-C(13)-H(13) | 120(3) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 120.1(5) |
| C(13)-C(14)-H(14) | 121(4) |
| C(15)-C(14)-H(14) | 119(4) |
| C(14)-C(15)-C(10) | 120.4(4) |
| C(14)-C(15)-H(15) | 117(4) |
| C(10)-C(15)-H(15) | 123(4) |
| C(21)-C(16)-C(17) | 119.8(5) |
| C(21)-C(16)-S(2) | 121.6(4) |
| C(17)-C(16)-S(2) | 118.5(4) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 119.8(5) |
| C(18)-C(17)-H(17) | 122(3) |
| C(16)-C(17)-H(17) | 118(3) |
| C(17)-C(18)-C(19) | 121.0(5) |
| C(17)-C(18)-H(18) | 123(4) |
| C(19)-C(18)-H(18) | 116(4) |
| C(18)-C(19)-C(20) | 118.3(5) |
| C(18)-C(19)-C(22) | 120.6(5) |
| C(20)-C(19)-C(22) | 121.1(5) |
| C(21)-C(20)-C(19) | 120.9(5) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(21)-C(20)-H(20) | 122(4) |
| C(19)-C(20)-H(20) | 117(4) |
| C(20)-C(21)-C(16) | 120.2(5) |
| C(20)-C(21)-H(21) | 129(3) |
| C(16)-C(21)-H(21) | 110(3) |
| C(19)-C(22)-H(22A) | 109.5 |
| C(19)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| H(22A)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| C(19)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| H(22A)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| H(22B)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| C(1)-N(1)-S(1) | 117.7(3) |
| C(1)-N(1)-H(1B) | 111(3) |
| S(1)-N(1)-H(1B) | 109(3) |
| O(1)-S(1)-O(2) | 120.31(16) |
| O(1)-S(1)-N(1) | 106.4(2) |
| O(2)-S(1)-N(1) | 105.6(2) |
| O(1)-S(1)-C(3) | 107.5(2) |
| O(2)-S(1)-C(3) | 108.4(2) |
| N(1)-S(1)-C(3) | 108.17(18) |
| O(3)-S(2)-C(16) | 108.1(2) |
| O(3)-S(2)-C(11) | 104.2(2) |
| C(16)-S(2)-C(11) | 98.8(2) |

Tabla A.11 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **36a**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C(1) | 27(2) | 23(2) | 22(2) | 2(2) | 2(2) | -1(2) |
| C(2) | 32(3) | 20(2) | 29(2) | 3(2) | 1(2) | 1(2) |
| C(3) | 21(2) | 24(2) | 21(2) | -4(2) | 2(1) | 1(2) |
| C(4) | 27(2) | 24(2) | 26(2) | 4(2) | 4(2) | 0(2) |
| C(5) | 28(2) | 29(2) | 28(3) | 1(2) | 0(2) | 2(2) |
| C(6) | 22(2) | 43(3) | 28(2) | 4(2) | -2(2) | 2(2) |
| C(7) | 28(3) | 32(2) | 34(3) | 5(2) | -2(2) | -11(2) |
| C(8) | 30(2) | 23(2) | 27(2) | 1(2) | 1(2) | 1(2) |
| C(9) | 25(2) | 57(4) | 59(3) | 7(3) | 1(2) | -5(3) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| C(10) | 25(2) | 23(2) | 26(2) | 3(2) | 2(2) | 3(2) |
| C(11) | 27(2) | 20(2) | 28(2) | 2(2) | 3(2) | 2(2) |
| C(12) | 34(3) | 30(2) | 28(2) | 3(2) | 7(2) | -1(2) |
| C(13) | 38(3) | 40(3) | 23(2) | -1(2) | 3(2) | -2(2) |
| C(14) | 31(2) | 29(3) | 37(3) | -3(2) | -1(2) | -3(2) |
| C(15) | 29(2) | 29(2) | 30(2) | 4(2) | 6(2) | -3(2) |
| C(16) | 33(2) | 21(2) | 31(3) | 2(2) | 4(2) | -4(2) |
| C(17) | 38(3) | 25(2) | 34(3) | 0(2) | -2(2) | -4(2) |
| C(18) | 48(3) | 29(3) | 31(2) | -3(2) | 2(2) | -7(2) |
| C(19) | 33(3) | 26(2) | 42(3) | -5(2) | 4(2) | -10(2) |
| C(20) | 36(3) | 36(3) | 36(3) | 2(2) | -5(2) | 4(2) |
| C(21) | 36(3) | 34(2) | 33(3) | 2(2) | 0(2) | 0(2) |
| C(22) | 48(3) | 34(3) | 51(4) | -6(3) | 9(3) | -4(3) |
| N(1) | 26(2) | 20(2) | 22(2) | 0(2) | 2(1) | 1(2) |
| N(2) | 40(3) | 36(2) | 39(3) | -1(2) | 4(2) | 10(2) |
| S(1) | 22(1) | 21(1) | 23(1) | 0(1) | 3(1) | 1(1) |
| S(2) | 28(1) | 26(1) | 31(1) | 4(1) | 3(1) | -3(1) |
| O(1) | 28(2) | 28(2) | 29(2) | 5(1) | 6(1) | -1(1) |
| O(2) | 28(2) | 26(2) | 29(2) | -2(1) | 4(1) | 2(1) |
| O(3) | 36(2) | 33(2) | 40(2) | 4(2) | 10(1) | -6(2) |

Tabla A.12 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^3 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **36a**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|--------|
| H(9A) | 10357 | 2320 | 8458 | 71 |
| H(9B) | 10466 | 1897 | 10001 | 71 |
| H(9C) | 10526 | 3338 | 9630 | 71 |
| H(22A) | 1764 | 10279 | 6895 | 66 |
| H(22B) | 594 | 9299 | 7187 | 66 |
| H(22C) | 576 | 9886 | 5715 | 66 |
| H(1A) | 3900(50) | 4430(40) | 7050(50) | 14(11) |
| H(1B) | 3600(50) | 2210(40) | 7130(40) | 8(10) |
| H(4) | 5900(50) | 860(50) | 9530(50) | 22(13) |
| H(5) | 8310(60) | 710(50) | 9550(50) | 31(14) |
| H(7) | 8300(50) | 4480(50) | 9010(50) | 21(12) |
| H(8) | 5930(60) | 4550(60) | 8940(60) | 34(15) |
| H(12) | 4000(50) | 4400(50) | 2500(50) | 23(12) |
| H(13) | 2400(50) | 2860(60) | 1570(50) | 39(13) |

| | | | | |
|-------|----------|----------|----------|--------|
| H(14) | 1160(60) | 1890(50) | 3130(60) | 32(15) |
| H(15) | 1360(60) | 2340(50) | 5300(50) | 34(14) |
| H(17) | 4560(60) | 6570(60) | 7460(60) | 42(16) |
| H(18) | 3030(60) | 8280(60) | 7980(70) | 45(17) |
| H(20) | 1460(60) | 8640(60) | 4130(60) | 39(15) |
| H(21) | 3010(60) | 6920(50) | 3540(60) | 33(15) |

Tabla A.13 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **36a**.

| | |
|-------------------------|-----------|
| N(1)-C(1)-C(2)-N(2) | -101(10) |
| C(10)-C(1)-C(2)-N(2) | 18(10) |
| C(8)-C(3)-C(4)-C(5) | 0.1(7) |
| S(1)-C(3)-C(4)-C(5) | -179.5(3) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | -1.1(7) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(7) | 0.8(7) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(9) | -178.9(5) |
| C(5)-C(6)-C(7)-C(8) | 0.4(7) |
| C(9)-C(6)-C(7)-C(8) | -179.8(5) |
| C(4)-C(3)-C(8)-C(7) | 1.2(7) |
| S(1)-C(3)-C(8)-C(7) | -179.3(4) |
| C(6)-C(7)-C(8)-C(3) | -1.4(7) |
| N(1)-C(1)-C(10)-C(11) | 133.8(4) |
| C(2)-C(1)-C(10)-C(11) | 106.6(5) |
| N(1)-C(1)-C(10)-C(15) | 46.1(6) |
| C(2)-C(1)-C(10)-C(15) | -73.6(5) |
| C(15)-C(10)-C(11)-C(12) | -1.3(7) |
| C(1)-C(10)-C(11)-C(12) | 178.6(4) |
| C(15)-C(10)-C(11)-S(2) | -178.2(4) |
| C(1)-C(10)-C(11)-S(2) | 1.7(6) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | 0.3(7) |
| S(2)-C(11)-C(12)-C(13) | 177.4(4) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | 0.7(7) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | -0.7(7) |
| C(13)-C(14)-C(15)-C(10) | -0.2(7) |
| C(11)-C(10)-C(15)-C(14) | 1.2(7) |
| C(1)-C(10)-C(15)-C(14) | -178.7(4) |
| C(21)-C(16)-C(17)-C(18) | 1.8(7) |
| S(2)-C(16)-C(17)-C(18) | 178.7(4) |
| C(16)-C(17)-C(18)-C(19) | -1.0(7) |

C(17)-C(18)-C(19)-C(20)-0.3(8)
 C(17)-C(18)-C(19)-C(22)-179.0(5)
 C(18)-C(19)-C(20)-C(21)1.0(8)
 C(22)-C(19)-C(20)-C(21)179.6(5)
 C(19)-C(20)-C(21)-C(16)-0.2(8)
 C(17)-C(16)-C(21)-C(20)-1.2(7)
 S(2)-C(16)-C(21)-C(20)-178.0(4)
 C(2)-C(1)-N(1)-S(1) -79.8(4)
 C(10)-C(1)-N(1)-S(1) 162.0(3)
 C(1)-N(1)-S(1)-O(1) 161.4(3)
 C(1)-N(1)-S(1)-O(2) 32.5(4)
 C(1)-N(1)-S(1)-C(3) -83.4(4)
 C(8)-C(3)-S(1)-O(1) -161.6(3)
 C(4)-C(3)-S(1)-O(1) 18.0(4)
 C(8)-C(3)-S(1)-O(2) -30.1(4)
 C(4)-C(3)-S(1)-O(2) 149.5(3)
 C(8)-C(3)-S(1)-N(1) 84.0(4)
 C(4)-C(3)-S(1)-N(1) -96.4(4)
 C(21)-C(16)-S(2)-O(3) 42.3(5)
 C(17)-C(16)-S(2)-O(3) -134.6(4)
 C(21)-C(16)-S(2)-C(11)-65.8(4)
 C(17)-C(16)-S(2)-C(11)117.3(4)
 C(10)-C(11)-S(2)-O(3) 176.3(4)
 C(12)-C(11)-S(2)-O(3) -0.7(4)
 C(10)-C(11)-S(2)-C(16)-72.3(4)
 C(12)-C(11)-S(2)-C(16)110.7(4)

Tabla A.14 Datos para el enlace de hidrógeno para el compuesto **36a** [Å and °].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|--|---------|----------|----------|--------|
| N(1)-H(1B)...O(3)#1 | 0.81(5) | 1.99(5) | 2.798(5) | 173(4) |
| Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x+1,y-1/2,-z+1 | | | | |

A.1.3 2-(benzilimino)-2-[2-(*p*-tolilsulfenil)fenil]acetamide (39).

Tabla A.15 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **39**.

| | |
|---------------------|---------|
| Identification code | datos_m |
|---------------------|---------|

| | |
|-----------------------------------|---|
| Empirical formula | C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O S |
| Formula weight | 360.46 |
| Temperature | 100(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system | Triclinic |
| Space group | P-1 |
| Unit cell dimensions | a = 7.3408(2) Å α = 70.6000(10)°. b = 10.9138(2) Å β = 87.665(2)°. c = 12.2487(3) Å γ = 89.168(2)°. |
| Volume | 924.83(4) Å ³ |
| Z | 2 |
| Density (calculated) | 1.294 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 1.646 mm ⁻¹ |
| F(000) | 380 |
| Crystal size | 0.20 x 0.15 x 0.05 mm ³ |
| Theta range for data collection | 3.83 to 71.08°. |
| Index ranges | -7 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14 |
| Reflections collected | 8619 |
| Independent reflections | 3308 [R(int) = 0.0263] |
| Completeness to theta = 71.08° | 92.8 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 3308 / 0 / 315 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.032 |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0377, wR2 = 0.0965 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0467, wR2 = 0.1038 |
| Largest diff. peak and hole | 0.321 and -0.197 e.Å ⁻³ |

Tabla A.16 Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å²x10³) correspondientes al compuesto **39**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| S(1) | 1800(1) | 4581(1) | 4211(1) | 26(1) |
| C(1) | 1689(2) | 3044(2) | 5327(1) | 23(1) |
| C(2) | 1400(2) | 1919(2) | 5061(2) | 27(1) |
| C(3) | 1297(3) | 730(2) | 5938(2) | 32(1) |
| C(4) | 1433(2) | 629(2) | 7092(2) | 31(1) |
| C(5) | 1706(2) | 1759(2) | 7345(2) | 31(1) |
| C(6) | 1840(2) | 2962(2) | 6473(2) | 27(1) |
| C(7) | 1268(3) | -675(2) | 8038(2) | 46(1) |
| C(8) | 3949(2) | 4487(2) | 3513(1) | 21(1) |
| C(9) | 5344(2) | 3673(2) | 4077(2) | 24(1) |
| C(10) | 6966(2) | 3594(2) | 3479(2) | 26(1) |
| C(11) | 7209(2) | 4325(2) | 2319(2) | 26(1) |
| C(12) | 5840(2) | 5163(2) | 1758(2) | 24(1) |
| C(13) | 4212(2) | 5266(2) | 2351(1) | 21(1) |
| C(14) | 2756(2) | 6180(2) | 1729(1) | 21(1) |
| C(15) | 1672(2) | 5731(2) | 898(1) | 21(1) |
| C(16) | 3156(2) | 7720(2) | 2682(2) | 25(1) |
| C(17) | 3392(2) | 9178(2) | 2267(2) | 25(1) |
| C(18) | 3375(3) | 9921(2) | 1100(2) | 30(1) |
| C(19) | 3652(3) | 11262(2) | 747(2) | 39(1) |
| C(20) | 3957(3) | 11861(2) | 1555(2) | 41(1) |
| C(21) | 3988(3) | 11124(2) | 2714(2) | 41(1) |
| C(22) | 3706(3) | 9796(2) | 3068(2) | 32(1) |
| N(1) | 424(2) | 6560(1) | 319(1) | 26(1) |
| N(2) | 2295(2) | 7263(1) | 1836(1) | 22(1) |
| O(1) | 1959(2) | 4648(1) | 823(1) | 30(1) |

Tabla A.17 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al compuesto **39**. S(1)-C(1) 1.7776(16)

| | |
|-----------|------------|
| S(1)-C(8) | 1.7817(16) |
| C(1)-C(6) | 1.385(3) |
| C(1)-C(2) | 1.392(2) |
| C(2)-C(3) | 1.383(3) |
| C(2)-H(2) | 0.91(2) |
| C(3)-C(4) | 1.388(3) |
| C(3)-H(3) | 0.88(2) |
| C(4)-C(5) | 1.387(3) |

| | |
|--------------|----------|
| C(4)-C(7) | 1.510(3) |
| C(5)-C(6) | 1.392(3) |
| C(5)-H(5) | 0.96(3) |
| C(6)-H(6) | 0.94(2) |
| C(7)-H(7A) | 0.97(3) |
| C(7)-H(7B) | 0.96(4) |
| C(7)-H(7C) | 0.90(5) |
| C(8)-C(9) | 1.392(2) |
| C(8)-C(13) | 1.402(2) |
| C(9)-C(10) | 1.390(2) |
| C(9)-H(9) | 0.96(2) |
| C(10)-C(11) | 1.385(3) |
| C(10)-H(10) | 0.94(2) |
| C(11)-C(12) | 1.389(2) |
| C(11)-H(11) | 0.95(2) |
| C(12)-C(13) | 1.395(2) |
| C(12)-H(12) | 0.95(2) |
| C(13)-C(14) | 1.500(2) |
| C(14)-N(2) | 1.270(2) |
| C(14)-C(15) | 1.522(2) |
| C(15)-O(1) | 1.231(2) |
| C(15)-N(1) | 1.328(2) |
| C(16)-N(2) | 1.459(2) |
| C(16)-C(17) | 1.512(2) |
| C(16)-H(16A) | 0.99(2) |
| C(16)-H(16B) | 1.04(2) |
| C(17)-C(18) | 1.389(3) |
| C(17)-C(22) | 1.391(3) |
| C(18)-C(19) | 1.396(3) |
| C(18)-H(18) | 0.98(2) |
| C(19)-C(20) | 1.382(3) |
| C(19)-H(19) | 0.96(2) |
| C(20)-C(21) | 1.381(3) |
| C(20)-H(20) | 0.93(3) |
| C(21)-C(22) | 1.384(3) |
| C(21)-H(21) | 0.97(3) |
| C(22)-H(22) | 0.96(2) |
| N(1)-H(1A) | 0.86(2) |
| N(1)-H(1B) | 0.87(2) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(1)-S(1)-C(8) | 101.74(7) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 119.47(16) |
| C(6)-C(1)-S(1) | 120.14(13) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 120.37(13) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 119.85(17) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 122.0(13) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 118.2(13) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 121.53(18) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 120.4(14) |
| C(4)-C(3)-H(3) | 118.0(14) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 117.99(17) |
| C(5)-C(4)-C(7) | 121.4(2) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 120.6(2) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 121.28(18) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 120.2(14) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 118.5(14) |
| C(1)-C(6)-C(5) | 119.86(17) |
| C(1)-C(6)-H(6) | 117.9(13) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 122.3(13) |
| C(4)-C(7)-H(7A) | 112.6(18) |
| C(4)-C(7)-H(7B) | 115(3) |
| H(7A)-C(7)-H(7B) | 107(3) |
| C(4)-C(7)-H(7C) | 109(3) |
| H(7A)-C(7)-H(7C) | 103(4) |
| H(7B)-C(7)-H(7C) | 110(4) |
| C(9)-C(8)-C(13) | 119.81(15) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 122.42(13) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 117.76(12) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 120.18(16) |
| C(10)-C(9)-H(9) | 117.9(13) |
| C(8)-C(9)-H(9) | 122.0(13) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 120.28(16) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 122.6(13) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 117.1(13) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 119.81(15) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 120.2(13) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 120.0(13) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 120.59(16) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(11)-C(12)-H(12) | 121.4(13) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 118.0(13) |
| C(12)-C(13)-C(8) | 119.26(15) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 119.68(14) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 121.05(14) |
| N(2)-C(14)-C(13) | 127.78(15) |
| N(2)-C(14)-C(15) | 116.57(14) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 115.62(13) |
| O(1)-C(15)-N(1) | 124.69(16) |
| O(1)-C(15)-C(14) | 119.68(14) |
| N(1)-C(15)-C(14) | 115.61(14) |
| N(2)-C(16)-C(17) | 112.68(14) |
| N(2)-C(16)-H(16A) | 113.1(13) |
| C(17)-C(16)-H(16A) | 109.6(13) |
| N(2)-C(16)-H(16B) | 105.2(11) |
| C(17)-C(16)-H(16B) | 109.0(11) |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 106.9(17) |
| C(18)-C(17)-C(22) | 118.62(16) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 122.06(15) |
| C(22)-C(17)-C(16) | 119.27(16) |
| C(17)-C(18)-C(19) | 120.41(18) |
| C(17)-C(18)-H(18) | 119.2(13) |
| C(19)-C(18)-H(18) | 120.4(13) |
| C(20)-C(19)-C(18) | 120.3(2) |
| C(20)-C(19)-H(19) | 120.2(14) |
| C(18)-C(19)-H(19) | 119.6(14) |
| C(21)-C(20)-C(19) | 119.50(18) |
| C(21)-C(20)-H(20) | 119.9(15) |
| C(19)-C(20)-H(20) | 120.6(15) |
| C(20)-C(21)-C(22) | 120.4(2) |
| C(20)-C(21)-H(21) | 121.6(14) |
| C(22)-C(21)-H(21) | 117.9(15) |
| C(21)-C(22)-C(17) | 120.8(2) |
| C(21)-C(22)-H(22) | 120.1(13) |
| C(17)-C(22)-H(22) | 119.1(13) |
| C(15)-N(1)-H(1A) | 116.7(14) |
| C(15)-N(1)-H(1B) | 119.9(14) |
| H(1A)-N(1)-H(1B) | 123(2) |
| C(14)-N(2)-C(16) | 120.35(14) |

Tabla A.18 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **39**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U ₁₁ | U ₂₂ | U ₃₃ | U ₂₃ | U ₁₃ | U ₁₂ |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| S(1) | 24(1) | 23(1) | 27(1) | -3(1) | 5(1) | 3(1) |
| C(1) | 17(1) | 23(1) | 26(1) | -5(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(2) | 28(1) | 27(1) | 27(1) | -10(1) | -2(1) | -1(1) |
| C(3) | 30(1) | 23(1) | 44(1) | -10(1) | -5(1) | -3(1) |
| C(4) | 18(1) | 31(1) | 37(1) | 1(1) | 1(1) | 0(1) |
| C(5) | 25(1) | 41(1) | 24(1) | -6(1) | 1(1) | 5(1) |
| C(6) | 24(1) | 28(1) | 28(1) | -10(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(7) | 32(1) | 37(1) | 50(1) | 12(1) | 3(1) | 1(1) |
| C(8) | 22(1) | 20(1) | 24(1) | -9(1) | 0(1) | -3(1) |
| C(9) | 24(1) | 22(1) | 26(1) | -7(1) | -2(1) | -1(1) |
| C(10) | 21(1) | 22(1) | 34(1) | -10(1) | -4(1) | 1(1) |
| C(11) | 22(1) | 24(1) | 34(1) | -13(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(12) | 28(1) | 22(1) | 24(1) | -9(1) | 2(1) | -3(1) |
| C(13) | 22(1) | 17(1) | 25(1) | -9(1) | -1(1) | -2(1) |
| C(14) | 22(1) | 19(1) | 20(1) | -5(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(15) | 22(1) | 20(1) | 22(1) | -7(1) | 2(1) | -2(1) |
| C(16) | 26(1) | 23(1) | 27(1) | -10(1) | -4(1) | 0(1) |
| C(17) | 18(1) | 23(1) | 36(1) | -14(1) | -1(1) | 2(1) |
| C(18) | 29(1) | 25(1) | 38(1) | -11(1) | -4(1) | -1(1) |
| C(19) | 32(1) | 25(1) | 53(1) | -5(1) | -7(1) | 0(1) |
| C(20) | 26(1) | 20(1) | 78(2) | -18(1) | -4(1) | 0(1) |
| C(21) | 30(1) | 37(1) | 68(2) | -36(1) | 4(1) | -4(1) |
| C(22) | 28(1) | 34(1) | 40(1) | -20(1) | 2(1) | -3(1) |
| N(1) | 30(1) | 20(1) | 29(1) | -11(1) | -7(1) | 1(1) |
| N(2) | 24(1) | 19(1) | 23(1) | -7(1) | 1(1) | -3(1) |
| O(1) | 33(1) | 25(1) | 37(1) | -17(1) | -10(1) | 5(1) |

Tabla A.19 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **39**.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| H(1A) | 300(30) | 7270(20) | 467(18) | 27(5) |
| H(1B) | -300(30) | 6330(20) | -130(20) | 32(5) |

| | | | | |
|--------|----------|-----------|----------|---------|
| H(2) | 1290(30) | 1994(19) | 4303(19) | 26(5) |
| H(3) | 1140(30) | 10(20) | 5777(18) | 32(5) |
| H(5) | 1790(30) | 1730(20) | 8130(20) | 40(6) |
| H(6) | 2050(30) | 3730(20) | 6630(18) | 32(5) |
| H(7A) | 50(50) | -1030(30) | 8120(30) | 71(9) |
| H(7B) | 2080(60) | -1330(40) | 7940(40) | 111(13) |
| H(7C) | 1420(70) | -560(50) | 8720(50) | 129(17) |
| H(9) | 5220(30) | 3150(20) | 4880(20) | 32(5) |
| H(10) | 7860(30) | 3020(20) | 3894(18) | 29(5) |
| H(11) | 8280(30) | 4220(20) | 1898(19) | 32(5) |
| H(12) | 5970(30) | 5660(20) | 960(20) | 33(5) |
| H(16A) | 4340(30) | 7290(20) | 2928(19) | 36(6) |
| H(16B) | 2270(30) | 7447(19) | 3409(18) | 26(5) |
| H(18) | 3180(30) | 9490(20) | 529(19) | 32(5) |
| H(19) | 3630(30) | 11760(20) | -60(20) | 40(6) |
| H(20) | 4120(30) | 12750(20) | 1330(20) | 40(6) |
| H(21) | 4270(30) | 11510(20) | 3300(20) | 44(6) |
| H(22) | 3720(30) | 9290(20) | 3870(20) | 29(5) |

Tabla A.20 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **39**.

| | |
|------------------------|-------------|
| C(8)-S(1)-C(1)-C(6) | 109.63(14) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(2) | -72.10(15) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | -1.0(3) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | -179.30(14) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | 1.5(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | -0.9(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(7) | 178.42(18) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | 0.0(3) |
| C(7)-C(4)-C(5)-C(6) | -179.38(17) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | 0.1(3) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | 178.37(13) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | 0.4(3) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(9) | -24.35(16) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(13) | 155.38(13) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | -2.5(2) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | 177.20(13) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | 0.1(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | 1.5(3) |

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | -0.7(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | -1.7(2) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | 179.82(15) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | 3.3(2) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | -176.44(12) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(14) | -178.22(14) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(14) | 2.0(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-N(2) | -106.5(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-N(2) | 75.0(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | 75.36(19) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(15) | -103.11(17) |
| N(2)-C(14)-C(15)-O(1) | -174.51(15) |
| C(13)-C(14)-C(15)-O(1) | 3.8(2) |
| N(2)-C(14)-C(15)-N(1) | 3.8(2) |
| C(13)-C(14)-C(15)-N(1) | -177.84(14) |
| N(2)-C(16)-C(17)-C(18) | -20.4(2) |
| N(2)-C(16)-C(17)-C(22) | 162.16(15) |
| C(22)-C(17)-C(18)-C(19) | -0.6(3) |
| C(16)-C(17)-C(18)-C(19) | -178.05(17) |
| C(17)-C(18)-C(19)-C(20) | 0.4(3) |
| C(18)-C(19)-C(20)-C(21) | 0.1(3) |
| C(19)-C(20)-C(21)-C(22) | -0.4(3) |
| C(20)-C(21)-C(22)-C(17) | 0.2(3) |
| C(18)-C(17)-C(22)-C(21) | 0.3(3) |
| C(16)-C(17)-C(22)-C(21) | 177.82(17) |
| C(13)-C(14)-N(2)-C(16) | -3.1(3) |
| C(15)-C(14)-N(2)-C(16) | 174.99(14) |
| C(17)-C(16)-N(2)-C(14) | 145.07(15) |

Tabla A.21 Datos para el enlace de hidrógeno para el compuesto **39** [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | $\angle(\text{DHA})$ |
|---------------------|---------|----------|----------|----------------------|
| N(1)-H(1B)...O(1)#1 | 0.87(2) | 2.02(3) | 2.871(2) | 165(2) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+1,-z

A.1.4 [2S,(S)S]-3-(N,N-Dimetilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-(triisopropylsililoxi)propanonitrilo (46a).

Table A.22 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **46a**.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Empirical formula | C ₂₇ H ₄₀ N ₂ O ₂ S Si |
| Formula weight | 484.76 |
| Temperature | 100(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | P2(1) |
| Unit cell dimensions | a = 8.54200(10) Å α = 90°. b = 8.40400(10) Å β = 97.7560(10)°. c = 18.8403(3) Å γ = 90°. |
| Volume | 1340.11(3) Å ³ |
| Z | 2 |
| Density (calculated) | 1.201 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 1.694 mm ⁻¹ |
| F(000) | 524 |
| Crystal size | 0.30 x 0.14 x 0.10 mm ³ |
| Theta range for data collection | 2.37 to 70.60°. |
| Index ranges | -9 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 9, -21 ≤ l ≤ 22 |
| Reflections collected | 8791 |
| Independent reflections | 4236 [R(int) = 0.0225] |
| Completeness to theta = 70.60° | 95.1 % |
| Absorption correction | YES, SADABS v. 2.03 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 4236 / 1 / 458 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.043 |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0297, wR2 = 0.0762 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0305, wR2 = 0.0770 |
| Absolute structure parameter | -0.022(12) |

Largest diff. peak and hole 0.319 and -0.169 e.Å⁻³

Tabla A.23 Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å²x10³) correspondientes al compuesto **46a**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| C(1) | -2629(2) | 4698(2) | 6286(1) | 19(1) |
| C(2) | -3308(2) | 4015(3) | 5647(1) | 21(1) |
| C(3) | -3966(2) | 2503(2) | 5656(1) | 23(1) |
| C(4) | -3957(2) | 1668(3) | 6295(1) | 22(1) |
| C(5) | -3276(2) | 2389(3) | 6931(1) | 23(1) |
| C(6) | -2620(2) | 3906(3) | 6935(1) | 22(1) |
| C(7) | -4684(3) | 41(3) | 6304(1) | 26(1) |
| C(8) | 164(2) | 6331(2) | 6352(1) | 17(1) |
| C(9) | 652(2) | 5411(2) | 5807(1) | 20(1) |
| C(10) | 2236(2) | 5251(2) | 5746(1) | 21(1) |
| C(11) | 3333(2) | 6039(3) | 6237(1) | 23(1) |
| C(12) | 2853(2) | 6934(2) | 6787(1) | 20(1) |
| C(13) | 1261(2) | 7083(2) | 6862(1) | 16(1) |
| C(14) | 820(2) | 8151(2) | 7473(1) | 17(1) |
| C(15) | -431(2) | 7393(2) | 7837(1) | 19(1) |
| C(16) | 180(2) | 9779(2) | 7174(1) | 19(1) |
| C(17) | 677(3) | 10822(3) | 6029(1) | 30(1) |
| C(18) | 1916(3) | 12037(2) | 7118(1) | 26(1) |
| C(19) | 3334(2) | 5569(2) | 8827(1) | 20(1) |
| C(20) | 4474(3) | 4956(3) | 8319(1) | 25(1) |
| C(21) | 1859(3) | 4508(3) | 8763(1) | 25(1) |
| C(22) | 1527(2) | 8274(2) | 9462(1) | 21(1) |
| C(23) | 878(3) | 9966(3) | 9374(1) | 28(1) |
| C(24) | 2328(3) | 8019(3) | 10234(1) | 27(1) |
| C(25) | 4803(2) | 8975(2) | 9004(1) | 20(1) |
| C(26) | 6075(2) | 8109(3) | 9514(1) | 24(1) |
| C(27) | 5495(3) | 9534(3) | 8338(1) | 26(1) |
| S(1) | -1935(1) | 6709(1) | 6280(1) | 17(1) |
| Si(1) | 2914(1) | 7773(1) | 8791(1) | 16(1) |
| N(1) | 1300(2) | 10570(2) | 6781(1) | 20(1) |
| N(2) | -1377(2) | 6852(2) | 8143(1) | 24(1) |

| | | | | |
|------|----------|---------|---------|-------|
| O(1) | -2402(2) | 7310(2) | 5533(1) | 23(1) |
| O(2) | 2167(1) | 8447(2) | 7980(1) | 17(1) |

Tabla A.24 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al compuesto **46a**.

| | |
|-------------|------------|
| C(1)-C(2) | 1.388(3) |
| C(1)-C(6) | 1.392(3) |
| C(1)-S(1) | 1.792(2) |
| C(2)-C(3) | 1.391(3) |
| C(3)-C(4) | 1.394(3) |
| C(4)-C(5) | 1.398(3) |
| C(4)-C(7) | 1.503(3) |
| C(5)-C(6) | 1.392(3) |
| C(8)-C(9) | 1.393(3) |
| C(8)-C(13) | 1.399(2) |
| C(8)-S(1) | 1.8078(19) |
| C(9)-C(10) | 1.380(3) |
| C(10)-C(11) | 1.391(3) |
| C(11)-C(12) | 1.387(3) |
| C(12)-C(13) | 1.391(3) |
| C(13)-C(14) | 1.547(2) |
| C(14)-O(2) | 1.415(2) |
| C(14)-C(15) | 1.489(3) |
| C(14)-C(16) | 1.551(3) |
| C(15)-N(2) | 1.147(3) |
| C(16)-N(1) | 1.447(2) |
| C(17)-N(1) | 1.461(2) |
| C(18)-N(1) | 1.453(3) |
| C(19)-C(21) | 1.535(3) |
| C(19)-C(20) | 1.543(3) |
| C(19)-Si(1) | 1.886(2) |
| C(22)-C(23) | 1.528(3) |
| C(22)-C(24) | 1.538(2) |
| C(22)-Si(1) | 1.8930(19) |
| C(25)-C(27) | 1.532(3) |
| C(25)-C(26) | 1.534(3) |
| C(25)-Si(1) | 1.9008(19) |
| S(1)-O(1) | 1.4971(12) |

| | |
|-------------------|------------|
| Si(1)-O(2) | 1.6726(12) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 121.10(18) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 118.98(15) |
| C(6)-C(1)-S(1) | 119.62(14) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 119.30(17) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 121.07(17) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 118.42(19) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 120.92(17) |
| C(5)-C(4)-C(7) | 120.66(18) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 121.46(18) |
| C(1)-C(6)-C(5) | 118.64(17) |
| C(9)-C(8)-C(13) | 121.16(17) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 115.75(14) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 122.54(14) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 120.62(18) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 118.60(18) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 120.95(18) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121.01(17) |
| C(12)-C(13)-C(8) | 117.61(16) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 117.84(15) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 124.43(16) |
| O(2)-C(14)-C(15) | 109.44(13) |
| O(2)-C(14)-C(13) | 110.33(14) |
| C(15)-C(14)-C(13) | 110.96(14) |
| O(2)-C(14)-C(16) | 107.73(14) |
| C(15)-C(14)-C(16) | 107.79(15) |
| C(13)-C(14)-C(16) | 110.51(13) |
| N(2)-C(15)-C(14) | 177.08(18) |
| N(1)-C(16)-C(14) | 111.49(15) |
| C(21)-C(19)-C(20) | 109.74(17) |
| C(21)-C(19)-Si(1) | 114.67(15) |
| C(20)-C(19)-Si(1) | 116.01(14) |
| C(23)-C(22)-C(24) | 109.93(16) |
| C(23)-C(22)-Si(1) | 112.66(14) |
| C(24)-C(22)-Si(1) | 111.26(14) |
| C(27)-C(25)-C(26) | 109.84(16) |
| C(27)-C(25)-Si(1) | 113.58(12) |
| C(26)-C(25)-Si(1) | 112.96(14) |

| | |
|-------------------|------------|
| O(1)-S(1)-C(1) | 106.11(8) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 105.42(8) |
| C(1)-S(1)-C(8) | 99.20(8) |
| O(2)-Si(1)-C(19) | 114.40(7) |
| O(2)-Si(1)-C(22) | 109.78(7) |
| C(19)-Si(1)-C(22) | 109.13(9) |
| O(2)-Si(1)-C(25) | 102.79(7) |
| C(19)-Si(1)-C(25) | 111.26(9) |
| C(22)-Si(1)-C(25) | 109.27(8) |
| C(16)-N(1)-C(18) | 113.07(15) |
| C(16)-N(1)-C(17) | 112.53(16) |
| C(18)-N(1)-C(17) | 111.38(16) |
| C(14)-O(2)-Si(1) | 137.05(11) |

Tabla A.25 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **46a**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C(1) | 14(1) | 21(1) | 21(1) | -1(1) | 1(1) | 1(1) |
| C(2) | 19(1) | 26(1) | 19(1) | 0(1) | 2(1) | 2(1) |
| C(3) | 20(1) | 26(1) | 22(1) | -6(1) | 1(1) | -1(1) |
| C(4) | 16(1) | 22(1) | 27(1) | -3(1) | 4(1) | 0(1) |
| C(5) | 23(1) | 25(1) | 21(1) | 1(1) | 1(1) | -2(1) |
| C(6) | 19(1) | 26(1) | 19(1) | -1(1) | 0(1) | -1(1) |
| C(7) | 25(1) | 23(1) | 32(1) | -3(1) | 5(1) | -1(1) |
| C(8) | 18(1) | 16(1) | 16(1) | 5(1) | 2(1) | 2(1) |
| C(9) | 22(1) | 19(1) | 18(1) | 0(1) | 0(1) | -2(1) |
| C(10) | 26(1) | 19(1) | 20(1) | -1(1) | 7(1) | 1(1) |
| C(11) | 19(1) | 27(1) | 24(1) | 1(1) | 5(1) | 1(1) |
| C(12) | 19(1) | 19(1) | 20(1) | 1(1) | 0(1) | -3(1) |
| C(13) | 18(1) | 14(1) | 14(1) | 2(1) | 1(1) | 0(1) |
| C(14) | 17(1) | 18(1) | 15(1) | 0(1) | 1(1) | -2(1) |
| C(15) | 20(1) | 19(1) | 16(1) | -3(1) | -1(1) | 1(1) |
| C(16) | 19(1) | 19(1) | 18(1) | -2(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(17) | 38(1) | 31(1) | 19(1) | 3(1) | 1(1) | -6(1) |
| C(18) | 30(1) | 20(1) | 26(1) | -3(1) | 2(1) | -3(1) |
| C(19) | 27(1) | 18(1) | 16(1) | 0(1) | 0(1) | 0(1) |
| C(20) | 31(1) | 18(1) | 24(1) | -2(1) | 2(1) | 5(1) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| C(21) | 32(1) | 18(1) | 26(1) | 1(1) | 1(1) | -1(1) |
| C(22) | 25(1) | 21(1) | 16(1) | -2(1) | 3(1) | -2(1) |
| C(23) | 34(1) | 27(1) | 25(1) | -2(1) | 8(1) | 6(1) |
| C(24) | 34(1) | 31(1) | 16(1) | 0(1) | 4(1) | 1(1) |
| C(25) | 22(1) | 20(1) | 18(1) | -2(1) | -1(1) | -3(1) |
| C(26) | 22(1) | 29(1) | 20(1) | 0(1) | -2(1) | -3(1) |
| C(27) | 23(1) | 32(1) | 23(1) | 3(1) | 0(1) | -7(1) |
| S(1) | 16(1) | 18(1) | 17(1) | 0(1) | -1(1) | 1(1) |
| Si(1) | 19(1) | 15(1) | 13(1) | 0(1) | 0(1) | -1(1) |
| N(1) | 26(1) | 16(1) | 17(1) | 0(1) | 1(1) | -1(1) |
| N(2) | 24(1) | 28(1) | 21(1) | -2(1) | 4(1) | -3(1) |
| O(1) | 25(1) | 24(1) | 20(1) | 4(1) | -3(1) | 1(1) |
| O(2) | 17(1) | 20(1) | 15(1) | 0(1) | -1(1) | -3(1) |

Tabla A.26 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico

($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **46a**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|-----------|----------|-------|
| H(2) | -3280(30) | 4570(30) | 5210(13) | 29(6) |
| H(3) | -4460(20) | 2080(30) | 5206(11) | 15(5) |
| H(5) | -3270(30) | 1810(30) | 7398(11) | 21(5) |
| H(6) | -2170(30) | 4390(30) | 7379(12) | 21(6) |
| H(7A) | -4480(40) | -620(40) | 5896(16) | 48(8) |
| H(7B) | -5780(40) | 60(40) | 6328(17) | 53(9) |
| H(7C) | -4210(30) | -590(30) | 6723(14) | 32(7) |
| H(9) | -80(30) | 4930(30) | 5521(13) | 22(6) |
| H(10) | 2550(30) | 4640(30) | 5380(12) | 21(5) |
| H(11) | 4420(30) | 5940(30) | 6197(11) | 17(5) |
| H(12) | 3590(30) | 7470(30) | 7098(14) | 33(7) |
| H(16A) | -810(30) | 9600(30) | 6899(11) | 15(5) |
| H(16B) | -30(30) | 10440(30) | 7573(12) | 22(6) |
| H(17A) | 1550(30) | 11380(40) | 5778(14) | 40(7) |
| H(17B) | -230(30) | 11470(40) | 5976(14) | 35(7) |
| H(17C) | 340(30) | 9810(40) | 5816(14) | 31(6) |
| H(18A) | 2770(40) | 12450(40) | 6890(15) | 42(8) |
| H(18B) | 1130(30) | 12820(40) | 7107(13) | 31(6) |
| H(18C) | 2350(30) | 11760(40) | 7644(15) | 47(7) |
| H(19) | 3890(30) | 5470(30) | 9315(13) | 23(6) |

| | | | | |
|--------|----------|-----------|-----------|-------|
| H(20A) | 5430(30) | 5650(30) | 8335(13) | 31(6) |
| H(20B) | 4810(30) | 3890(40) | 8478(13) | 29(6) |
| H(20C) | 4000(30) | 4970(30) | 7801(12) | 22(6) |
| H(21A) | 1140(30) | 4780(30) | 9107(12) | 20(5) |
| H(21B) | 2160(40) | 3460(50) | 8817(17) | 49(8) |
| H(21C) | 1320(30) | 4500(30) | 8284(13) | 23(6) |
| H(22) | 690(30) | 7510(30) | 9387(12) | 23(6) |
| H(23A) | 1820(30) | 10670(30) | 9417(13) | 33(7) |
| H(23B) | 120(30) | 10150(30) | 9717(14) | 31(6) |
| H(23C) | 330(30) | 10180(30) | 8923(15) | 30(6) |
| H(24A) | 2790(30) | 7010(40) | 10317(13) | 30(6) |
| H(24B) | 3220(40) | 8810(50) | 10353(17) | 56(9) |
| H(24C) | 1630(30) | 8180(40) | 10585(16) | 42(8) |
| H(25) | 4500(30) | 9930(30) | 9248(11) | 16(5) |
| H(26A) | 6520(30) | 7190(30) | 9292(12) | 26(6) |
| H(26B) | 6960(30) | 8850(30) | 9672(13) | 29(6) |
| H(26C) | 5650(30) | 7760(40) | 9934(15) | 41(7) |
| H(27A) | 5870(30) | 8520(30) | 8059(12) | 23(6) |
| H(27B) | 6420(30) | 10220(40) | 8454(14) | 37(7) |
| H(27C) | 4750(30) | 10120(40) | 8035(16) | 43(8) |

Tabla A.27 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **46a**.

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | -1.0(3) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | -174.78(15) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | 0.1(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 0.3(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(7) | 179.38(18) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | 0.1(3) |
| C(7)-C(4)-C(5)-C(6) | -178.96(19) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | 1.4(3) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | 175.14(15) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | -1.0(3) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | -1.6(3) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | 170.04(15) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | -0.6(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | 1.7(3) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | -0.7(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | -1.5(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | -177.83(17) |

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | 2.7(3) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | -168.46(14) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(14) | 178.71(16) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(14) | 7.6(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-O(2) | -16.4(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-O(2) | 167.51(16) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | -137.90(17) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(15) | 46.1(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(16) | 102.59(18) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(16) | -73.5(2) |
| O(2)-C(14)-C(15)-N(2) | 39(4) |
| C(13)-C(14)-C(15)-N(2) | 161(4) |
| C(16)-C(14)-C(15)-N(2) | -78(4) |
| O(2)-C(14)-C(16)-N(1) | 64.56(18) |
| C(15)-C(14)-C(16)-N(1) | -177.45(14) |
| C(13)-C(14)-C(16)-N(1) | -56.04(19) |
| C(2)-C(1)-S(1)-O(1) | 5.11(17) |
| C(6)-C(1)-S(1)-O(1) | -168.74(15) |
| C(2)-C(1)-S(1)-C(8) | -103.99(15) |
| C(6)-C(1)-S(1)-C(8) | 82.16(16) |
| C(9)-C(8)-S(1)-O(1) | -50.53(16) |
| C(13)-C(8)-S(1)-O(1) | 121.03(14) |
| C(9)-C(8)-S(1)-C(1) | 59.12(15) |
| C(13)-C(8)-S(1)-C(1) | -129.32(15) |
| C(21)-C(19)-Si(1)-O(2) | -72.05(14) |
| C(20)-C(19)-Si(1)-O(2) | 57.56(16) |
| C(21)-C(19)-Si(1)-C(22) | 51.36(15) |
| C(20)-C(19)-Si(1)-C(22) | -179.03(14) |
| C(21)-C(19)-Si(1)-C(25) | 172.01(12) |
| C(20)-C(19)-Si(1)-C(25) | -58.38(16) |
| C(23)-C(22)-Si(1)-O(2) | -43.17(16) |
| C(24)-C(22)-Si(1)-O(2) | -167.15(14) |
| C(23)-C(22)-Si(1)-C(19) | -169.28(14) |
| C(24)-C(22)-Si(1)-C(19) | 66.74(16) |
| C(23)-C(22)-Si(1)-C(25) | 68.86(16) |
| C(24)-C(22)-Si(1)-C(25) | -55.12(17) |
| C(27)-C(25)-Si(1)-O(2) | -26.64(16) |
| C(26)-C(25)-Si(1)-O(2) | -152.58(13) |
| C(27)-C(25)-Si(1)-C(19) | 96.24(16) |

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(26)-C(25)-Si(1)-C(19) | -29.70(15) |
| C(27)-C(25)-Si(1)-C(22) | -143.19(15) |
| C(26)-C(25)-Si(1)-C(22) | 90.87(15) |
| C(14)-C(16)-N(1)-C(18) | -114.64(17) |
| C(14)-C(16)-N(1)-C(17) | 118.08(18) |
| C(15)-C(14)-O(2)-Si(1) | 20.8(2) |
| C(13)-C(14)-O(2)-Si(1) | -101.55(17) |
| C(16)-C(14)-O(2)-Si(1) | 137.74(14) |
| C(19)-Si(1)-O(2)-C(14) | 59.23(19) |
| C(22)-Si(1)-O(2)-C(14) | -63.83(19) |
| C(25)-Si(1)-O(2)-C(14) | 179.98(17) |

A.1.5 [2*R*,(*S*)]-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]-2-[(triisopropilsilil)oxi]propano nitrilo (47b).

Table A.28 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **47b**.

| | |
|------------------------|--|
| Identification code | 2me_m |
| Empirical formula | C _{28.50} H ₄₀ N O ₂ S Si |
| Formula weight | 488.77 |
| Temperature | 100(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | C2/c |
| Unit cell dimensions | a = 14.8996(7) Å α = 90°. b = 8.5599(4) Å β = 98.678(2)°. c = 44.127(2) Å γ = 90°. |
| Volume | 5563.6(4) Å ³ |
| Z | 8 |
| Density (calculated) | 1.167 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 1.626 mm ⁻¹ |
| F(000) | 2112 |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Crystal size | 0.13 x 0.06 x 0.03 mm ³ |
| Theta range for data collection | 4.05 to 70.56°. |
| Index ranges | -17<=h<=17, -10<=k<=10, -45<=l<=53 |
| Reflections collected | 17184 |
| Independent reflections | 5095 [R(int) = 0.0373] |
| Completeness to theta = 70.56° | 95.2 % |
| Absorption correction | YES, SADABS v. 2.03 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 5095 / 0 / 444 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.030 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0466, wR2 = 0.1231 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0590, wR2 = 0.1325 |
| Largest diff. peak and hole | 0.644 and -0.436 e.Å ⁻³ |

Tabla A.29 Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å²x10³) correspondientes al compuesto **47b**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| S(1) | 4424(1) | 1324(1) | 3540(1) | 25(1) |
| Si(1) | 5982(1) | -4(1) | 4355(1) | 25(1) |
| N(1) | 6335(1) | -319(2) | 3252(1) | 32(1) |
| O(1) | 3889(1) | 2234(2) | 3739(1) | 34(1) |
| O(2) | 5907(1) | -177(2) | 3975(1) | 26(1) |
| C(1) | 3846(2) | 1541(3) | 3154(1) | 26(1) |
| C(2) | 3084(2) | 2475(3) | 3102(1) | 33(1) |
| C(3) | 2649(2) | 2690(3) | 2803(1) | 36(1) |
| C(4) | 2972(2) | 2004(3) | 2556(1) | 31(1) |
| C(5) | 3751(2) | 1085(3) | 2615(1) | 32(1) |
| C(6) | 4189(2) | 849(3) | 2910(1) | 30(1) |
| C(7) | 2496(2) | 2247(4) | 2234(1) | 42(1) |
| C(8) | 4140(2) | -723(3) | 3587(1) | 25(1) |
| C(9) | 3218(2) | -1100(3) | 3539(1) | 31(1) |
| C(10) | 2946(2) | -2628(3) | 3575(1) | 36(1) |
| C(11) | 3592(2) | -3775(3) | 3655(1) | 35(1) |

| | | | | |
|-------|---------|----------|---------|--------|
| C(12) | 4508(2) | -3390(3) | 3708(1) | 30(1) |
| C(13) | 4799(2) | -1854(3) | 3679(1) | 26(1) |
| C(14) | 5809(2) | -1406(2) | 3757(1) | 26(1) |
| C(15) | 6102(1) | -748(3) | 3473(1) | 26(1) |
| C(16) | 6442(2) | -2775(3) | 3856(1) | 33(1) |
| C(17) | 5083(2) | -1066(3) | 4533(1) | 28(1) |
| C(18) | 5182(2) | -2852(3) | 4552(1) | 31(1) |
| C(19) | 4103(2) | -618(3) | 4404(1) | 35(1) |
| C(20) | 5763(2) | 2162(3) | 4386(1) | 35(1) |
| C(21) | 5580(2) | 2695(3) | 4701(1) | 43(1) |
| C(22) | 6473(3) | 3178(4) | 4271(1) | 61(1) |
| C(23) | 7127(2) | -740(3) | 4544(1) | 33(1) |
| C(24) | 7284(2) | -418(4) | 4890(1) | 51(1) |
| C(25) | 7936(2) | -156(4) | 4397(1) | 50(1) |
| C(26) | 4305(4) | 4592(9) | 1888(1) | 139(3) |
| C(27) | 4848(4) | 5227(11) | 2081(2) | 176(4) |
| C(28) | 4692(4) | 5201(10) | 2396(2) | 149(3) |
| C(29) | 5000 | 7193(13) | 2500 | 175(5) |

Tabla A.30 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al compuesto **47b**.

| | |
|-------------|------------|
| S(1)-O(1) | 1.4934(16) |
| S(1)-C(1) | 1.800(2) |
| S(1)-C(8) | 1.821(2) |
| Si(1)-O(2) | 1.6701(16) |
| Si(1)-C(17) | 1.886(2) |
| Si(1)-C(23) | 1.891(2) |
| Si(1)-C(20) | 1.891(3) |
| N(1)-C(15) | 1.145(3) |
| O(2)-C(14) | 1.416(3) |
| C(1)-C(2) | 1.379(3) |
| C(1)-C(6) | 1.390(3) |
| C(2)-C(3) | 1.393(3) |
| C(2)-H(2) | 1.00(3) |
| C(3)-C(4) | 1.386(3) |
| C(3)-H(3) | 0.89(3) |
| C(4)-C(5) | 1.394(3) |
| C(4)-C(7) | 1.506(3) |

| | |
|--------------|----------|
| C(5)-C(6) | 1.382(3) |
| C(5)-H(5) | 0.97(3) |
| C(6)-H(6) | 0.95(3) |
| C(7)-H(7A) | 0.96(5) |
| C(7)-H(7B) | 1.00(5) |
| C(7)-H(7C) | 0.86(4) |
| C(8)-C(9) | 1.396(3) |
| C(8)-C(13) | 1.396(3) |
| C(9)-C(10) | 1.385(4) |
| C(9)-H(9) | 0.92(3) |
| C(10)-C(11) | 1.383(4) |
| C(10)-H(10) | 0.92(3) |
| C(11)-C(12) | 1.389(4) |
| C(11)-H(11) | 0.96(3) |
| C(12)-C(13) | 1.396(3) |
| C(12)-H(12) | 0.93(3) |
| C(13)-C(14) | 1.542(3) |
| C(14)-C(15) | 1.498(3) |
| C(14)-C(16) | 1.526(3) |
| C(16)-H(16A) | 0.95(3) |
| C(16)-H(16B) | 0.91(3) |
| C(16)-H(16C) | 0.97(3) |
| C(17)-C(19) | 1.534(3) |
| C(17)-C(18) | 1.537(3) |
| C(17)-H(17) | 0.97(2) |
| C(18)-H(18A) | 0.96(3) |
| C(18)-H(18B) | 0.98(3) |
| C(18)-H(18C) | 0.98(3) |
| C(19)-H(19A) | 0.98(3) |
| C(19)-H(19B) | 0.93(3) |
| C(19)-H(19C) | 1.01(3) |
| C(20)-C(22) | 1.516(4) |
| C(20)-C(21) | 1.526(4) |
| C(20)-H(20) | 1.04(4) |
| C(21)-H(21A) | 1.04(3) |
| C(21)-H(21B) | 1.01(3) |
| C(21)-H(21C) | 0.98(4) |
| C(22)-H(22A) | 0.91(3) |
| C(22)-H(22B) | 0.96(4) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(22)-H(22C) | 1.01(6) |
| C(23)-C(24) | 1.534(4) |
| C(23)-C(25) | 1.536(4) |
| C(23)-H(23) | 0.97(2) |
| C(24)-H(24A) | 0.95(4) |
| C(24)-H(24B) | 0.96(4) |
| C(24)-H(24C) | 1.04(4) |
| C(25)-H(25A) | 0.99(4) |
| C(25)-H(25B) | 0.96(3) |
| C(25)-H(25C) | 0.93(4) |
| C(26)-C(27) | 1.211(8) |
| C(26)-H(26A) | 0.9800 |
| C(26)-H(26B) | 0.9800 |
| C(26)-H(26C) | 0.9800 |
| C(27)-C(28) | 1.445(10) |
| C(27)-H(27A) | 0.9900 |
| C(27)-H(27B) | 0.9900 |
| C(28)-C(28)#1 | 1.198(13) |
| C(28)-C(29) | 1.807(12) |
| C(29)-C(28)#1 | 1.807(12) |
| O(1)-S(1)-C(1) | 106.36(10) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 106.35(10) |
| C(1)-S(1)-C(8) | 96.85(10) |
| O(2)-Si(1)-C(17) | 115.55(9) |
| O(2)-Si(1)-C(23) | 109.52(10) |
| C(17)-Si(1)-C(23) | 107.75(11) |
| O(2)-Si(1)-C(20) | 100.02(9) |
| C(17)-Si(1)-C(20) | 107.51(11) |
| C(23)-Si(1)-C(20) | 116.66(12) |
| C(14)-O(2)-Si(1) | 136.93(13) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 120.6(2) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 118.75(17) |
| C(6)-C(1)-S(1) | 120.58(17) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 119.1(2) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 118.0(15) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 122.9(15) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 121.4(2) |
| C(4)-C(3)-H(3) | 121.3(17) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(2)-C(3)-H(3) | 117.3(17) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 118.2(2) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 120.9(2) |
| C(5)-C(4)-C(7) | 120.9(2) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 121.2(2) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 119.1(16) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 119.7(16) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 119.4(2) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 118.1(16) |
| C(1)-C(6)-H(6) | 122.5(16) |
| C(4)-C(7)-H(7A) | 109(3) |
| C(4)-C(7)-H(7B) | 110(3) |
| H(7A)-C(7)-H(7B) | 94(4) |
| C(4)-C(7)-H(7C) | 114(2) |
| H(7A)-C(7)-H(7C) | 120(4) |
| H(7B)-C(7)-H(7C) | 108(3) |
| C(9)-C(8)-C(13) | 121.1(2) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 116.51(18) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 122.32(16) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 120.0(2) |
| C(10)-C(9)-H(9) | 123.8(17) |
| C(8)-C(9)-H(9) | 116.2(17) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 119.7(2) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 120(2) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 120.8(19) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 120.2(2) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 118.2(18) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 121.6(18) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121.2(2) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 118.6(16) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 120.2(16) |
| C(8)-C(13)-C(12) | 117.8(2) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 120.89(19) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 121.3(2) |
| O(2)-C(14)-C(15) | 105.94(17) |
| O(2)-C(14)-C(16) | 112.44(18) |
| C(15)-C(14)-C(16) | 106.39(19) |
| O(2)-C(14)-C(13) | 109.45(17) |
| C(15)-C(14)-C(13) | 107.70(17) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(16)-C(14)-C(13) | 114.41(19) |
| N(1)-C(15)-C(14) | 176.6(2) |
| C(14)-C(16)-H(16A) | 111.0(16) |
| C(14)-C(16)-H(16B) | 111.5(17) |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 104(2) |
| C(14)-C(16)-H(16C) | 107.3(15) |
| H(16A)-C(16)-H(16C) | 109(2) |
| H(16B)-C(16)-H(16C) | 113(2) |
| C(19)-C(17)-C(18) | 110.3(2) |
| C(19)-C(17)-Si(1) | 114.98(16) |
| C(18)-C(17)-Si(1) | 115.72(17) |
| C(19)-C(17)-H(17) | 106.9(14) |
| C(18)-C(17)-H(17) | 106.0(15) |
| Si(1)-C(17)-H(17) | 101.8(14) |
| C(17)-C(18)-H(18A) | 109.7(18) |
| C(17)-C(18)-H(18B) | 111.0(17) |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 107(2) |
| C(17)-C(18)-H(18C) | 110.9(17) |
| H(18A)-C(18)-H(18C) | 109(2) |
| H(18B)-C(18)-H(18C) | 109(2) |
| C(17)-C(19)-H(19A) | 110.6(16) |
| C(17)-C(19)-H(19B) | 112.8(17) |
| H(19A)-C(19)-H(19B) | 107(2) |
| C(17)-C(19)-H(19C) | 111.8(15) |
| H(19A)-C(19)-H(19C) | 108(2) |
| H(19B)-C(19)-H(19C) | 106(2) |
| C(22)-C(20)-C(21) | 111.3(2) |
| C(22)-C(20)-Si(1) | 113.6(2) |
| C(21)-C(20)-Si(1) | 114.57(18) |
| C(22)-C(20)-H(20) | 102.5(19) |
| C(21)-C(20)-H(20) | 107.4(19) |
| Si(1)-C(20)-H(20) | 106.3(19) |
| C(20)-C(21)-H(21A) | 112.8(18) |
| C(20)-C(21)-H(21B) | 111.5(18) |
| H(21A)-C(21)-H(21B) | 106(3) |
| C(20)-C(21)-H(21C) | 110(2) |
| H(21A)-C(21)-H(21C) | 111(3) |
| H(21B)-C(21)-H(21C) | 105(3) |
| C(20)-C(22)-H(22A) | 113.9(19) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(20)-C(22)-H(22B) | 107(2) |
| H(22A)-C(22)-H(22B) | 105(3) |
| C(20)-C(22)-H(22C) | 112(4) |
| H(22A)-C(22)-H(22C) | 106(4) |
| H(22B)-C(22)-H(22C) | 113(4) |
| C(24)-C(23)-C(25) | 110.5(2) |
| C(24)-C(23)-Si(1) | 111.9(2) |
| C(25)-C(23)-Si(1) | 114.73(19) |
| C(24)-C(23)-H(23) | 108.3(14) |
| C(25)-C(23)-H(23) | 106.7(14) |
| Si(1)-C(23)-H(23) | 104.2(13) |
| C(23)-C(24)-H(24A) | 108(2) |
| C(23)-C(24)-H(24B) | 115(2) |
| H(24A)-C(24)-H(24B) | 105(3) |
| C(23)-C(24)-H(24C) | 112.6(19) |
| H(24A)-C(24)-H(24C) | 106(3) |
| H(24B)-C(24)-H(24C) | 109(3) |
| C(23)-C(25)-H(25A) | 116(2) |
| C(23)-C(25)-H(25B) | 110(2) |
| H(25A)-C(25)-H(25B) | 109(3) |
| C(23)-C(25)-H(25C) | 113(2) |
| H(25A)-C(25)-H(25C) | 105(3) |
| H(25B)-C(25)-H(25C) | 104(3) |
| C(27)-C(26)-H(26A) | 109.5 |
| C(27)-C(26)-H(26B) | 109.5 |
| H(26A)-C(26)-H(26B) | 109.5 |
| C(27)-C(26)-H(26C) | 109.5 |
| H(26A)-C(26)-H(26C) | 109.5 |
| H(26B)-C(26)-H(26C) | 109.5 |
| C(26)-C(27)-C(28) | 118.8(8) |
| C(26)-C(27)-H(27A) | 107.6 |
| C(28)-C(27)-H(27A) | 107.6 |
| C(26)-C(27)-H(27B) | 107.6 |
| C(28)-C(27)-H(27B) | 107.6 |
| H(27A)-C(27)-H(27B) | 107.0 |
| C(28)#1-C(28)-C(27) | 121.6(8) |
| C(28)#1-C(28)-C(29) | 70.6(2) |
| C(27)-C(28)-C(29) | 99.1(6) |
| C(28)-C(29)-C(28)#1 | 38.7(5) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,y,-z+1/2

Tabla A.31 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **47b**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| S(1) | 27(1) | 26(1) | 22(1) | -1(1) | 1(1) | 2(1) |
| Si(1) | 28(1) | 24(1) | 22(1) | 1(1) | 2(1) | -4(1) |
| N(1) | 28(1) | 39(1) | 29(1) | 1(1) | 9(1) | 2(1) |
| O(1) | 42(1) | 34(1) | 24(1) | -4(1) | 2(1) | 9(1) |
| O(2) | 30(1) | 24(1) | 22(1) | 0(1) | 2(1) | -1(1) |
| C(1) | 27(1) | 30(1) | 22(1) | 2(1) | 2(1) | -2(1) |
| C(2) | 32(1) | 40(1) | 26(1) | -4(1) | 5(1) | 7(1) |
| C(3) | 31(1) | 45(1) | 30(1) | 2(1) | 1(1) | 12(1) |
| C(4) | 32(1) | 37(1) | 24(1) | 2(1) | 3(1) | -1(1) |
| C(5) | 31(1) | 39(1) | 26(1) | -2(1) | 7(1) | 2(1) |
| C(6) | 28(1) | 35(1) | 28(1) | -1(1) | 4(1) | 6(1) |
| C(7) | 41(2) | 61(2) | 23(1) | -1(1) | 2(1) | 10(1) |
| C(8) | 30(1) | 28(1) | 18(1) | -1(1) | 6(1) | -4(1) |
| C(9) | 28(1) | 40(1) | 23(1) | -2(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(10) | 34(1) | 49(2) | 25(1) | -2(1) | 4(1) | -15(1) |
| C(11) | 48(2) | 33(1) | 25(1) | -3(1) | 9(1) | -15(1) |
| C(12) | 42(1) | 27(1) | 21(1) | -1(1) | 6(1) | -2(1) |
| C(13) | 31(1) | 30(1) | 17(1) | -3(1) | 6(1) | -3(1) |
| C(14) | 29(1) | 25(1) | 22(1) | -1(1) | 5(1) | 0(1) |
| C(15) | 22(1) | 27(1) | 30(1) | -2(1) | 3(1) | 2(1) |
| C(16) | 37(1) | 28(1) | 33(1) | 2(1) | 5(1) | 5(1) |
| C(17) | 35(1) | 28(1) | 22(1) | 0(1) | 5(1) | -5(1) |
| C(18) | 36(1) | 30(1) | 28(1) | 2(1) | 6(1) | -7(1) |
| C(19) | 34(1) | 38(1) | 33(1) | -2(1) | 10(1) | -2(1) |
| C(20) | 48(2) | 29(1) | 29(1) | 1(1) | 7(1) | -3(1) |
| C(21) | 63(2) | 32(1) | 37(2) | -3(1) | 11(1) | -2(1) |
| C(22) | 85(3) | 30(2) | 78(3) | 5(2) | 46(2) | -6(2) |
| C(23) | 30(1) | 36(1) | 32(1) | 5(1) | -3(1) | -4(1) |
| C(24) | 48(2) | 62(2) | 36(2) | -1(1) | -14(1) | 3(2) |
| C(25) | 30(2) | 58(2) | 61(2) | 14(2) | 0(1) | -9(1) |

| | | | | | | |
|-------|--------|---------|---------|---------|---------|-------|
| C(26) | 99(4) | 224(8) | 102(4) | 84(5) | 41(3) | 51(5) |
| C(27) | 81(4) | 294(11) | 147(6) | -131(7) | -1(4) | 8(5) |
| C(28) | 88(5) | 235(8) | 133(7) | 53(5) | 50(4) | 7(4) |
| C(29) | 157(9) | 114(7) | 277(15) | 0 | 109(10) | 0 |

Tabla A.32 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **47b**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|-----------|----------|---------|
| H(26A) | 4243 | 3493 | 1943 | 208 |
| H(26B) | 4518 | 4654 | 1688 | 208 |
| H(26C) | 3715 | 5113 | 1875 | 208 |
| H(27A) | 4891 | 6335 | 2020 | 211 |
| H(27B) | 5449 | 4748 | 2073 | 211 |
| H(2) | 2881(18) | 3000(30) | 3283(6) | 35(7) |
| H(3) | 2151(19) | 3280(30) | 2776(6) | 34(7) |
| H(5) | 3989(18) | 590(30) | 2446(6) | 33(7) |
| H(6) | 4706(19) | 180(30) | 2939(6) | 33(7) |
| H(7A) | 2250(30) | 3280(60) | 2218(10) | 97(14) |
| H(7B) | 1890(30) | 1730(60) | 2207(10) | 109(16) |
| H(7C) | 2790(20) | 1900(40) | 2095(8) | 63(10) |
| H(9) | 2823(18) | -290(30) | 3477(6) | 29(6) |
| H(10) | 2340(20) | -2890(40) | 3550(7) | 49(8) |
| H(11) | 3390(20) | -4830(30) | 3671(7) | 42(8) |
| H(12) | 4929(17) | -4170(30) | 3771(6) | 28(6) |
| H(16A) | 6293(18) | -3250(30) | 4035(7) | 34(7) |
| H(16B) | 6375(18) | -3550(30) | 3714(6) | 34(7) |
| H(16C) | 7052(19) | -2370(30) | 3897(6) | 32(7) |
| H(17) | 5198(16) | -690(30) | 4744(6) | 25(6) |
| H(18A) | 4780(20) | -3270(30) | 4684(7) | 47(8) |
| H(18B) | 5800(20) | -3150(30) | 4643(6) | 38(7) |
| H(18C) | 5039(19) | -3330(30) | 4349(7) | 40(7) |
| H(19A) | 3916(18) | -1100(30) | 4202(7) | 37(7) |
| H(19B) | 4024(18) | 460(40) | 4379(6) | 39(7) |
| H(19C) | 3662(18) | -960(30) | 4545(6) | 36(7) |
| H(20) | 5180(20) | 2400(40) | 4229(8) | 65(10) |
| H(21A) | 5040(20) | 2110(40) | 4773(7) | 57(9) |
| H(21B) | 5420(20) | 3840(40) | 4701(7) | 49(8) |
| H(21C) | 6130(20) | 2580(40) | 4851(8) | 59(10) |

| | | | | |
|--------|----------|-----------|----------|---------|
| H(22A) | 6588(19) | 2920(30) | 4079(7) | 39(8) |
| H(22B) | 6230(20) | 4220(50) | 4249(8) | 71(11) |
| H(22C) | 7080(40) | 3120(70) | 4411(14) | 150(20) |
| H(23) | 7095(15) | -1860(30) | 4513(5) | 20(6) |
| H(24A) | 7830(20) | -910(40) | 4976(8) | 58(9) |
| H(24B) | 6830(20) | -840(40) | 5002(8) | 58(10) |
| H(24C) | 7370(20) | 770(40) | 4941(8) | 65(10) |
| H(25A) | 7870(20) | -270(40) | 4171(9) | 62(10) |
| H(25B) | 8480(20) | -680(40) | 4488(7) | 53(9) |
| H(25C) | 8060(20) | 900(40) | 4435(8) | 60(10) |

Tabla A.33 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **47b**.

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(17)-Si(1)-O(2)-C(14) | -49.8(2) |
| C(23)-Si(1)-O(2)-C(14) | 72.1(2) |
| C(20)-Si(1)-O(2)-C(14) | -164.8(2) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(2) | 2.2(2) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(2) | 111.5(2) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(6) | 178.73(19) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(6) | -72.0(2) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | 1.4(4) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | 178.0(2) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | -0.9(4) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 0.0(4) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(7) | -180.0(3) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | 0.5(4) |
| C(7)-C(4)-C(5)-C(6) | -179.5(3) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | 0.0(4) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | -1.0(4) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | -177.42(18) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(9) | 52.84(19) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(9) | -56.48(18) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(13) | -124.01(18) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(13) | 126.67(18) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | -2.1(3) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | -179.03(18) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | -0.4(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | 1.6(4) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | -0.3(3) |

| | |
|---------------------------|-------------|
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | 3.3(3) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | -179.97(16) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(14) | -174.81(19) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(14) | 1.9(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | -2.1(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | 176.0(2) |
| Si(1)-O(2)-C(14)-C(15) | -161.40(16) |
| Si(1)-O(2)-C(14)-C(16) | -45.6(3) |
| Si(1)-O(2)-C(14)-C(13) | 82.7(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-O(2) | 52.6(3) |
| C(12)-C(13)-C(14)-O(2) | -125.5(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(15) | -62.1(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | 119.8(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(16) | 179.8(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(16) | 1.7(3) |
| O(2)-C(14)-C(15)-N(1) | 155(4) |
| C(16)-C(14)-C(15)-N(1) | 36(4) |
| C(13)-C(14)-C(15)-N(1) | -88(4) |
| O(2)-Si(1)-C(17)-C(19) | -56.9(2) |
| C(23)-Si(1)-C(17)-C(19) | -179.72(18) |
| C(20)-Si(1)-C(17)-C(19) | 53.8(2) |
| O(2)-Si(1)-C(17)-C(18) | 73.62(19) |
| C(23)-Si(1)-C(17)-C(18) | -49.2(2) |
| C(20)-Si(1)-C(17)-C(18) | -175.72(17) |
| O(2)-Si(1)-C(20)-C(22) | -62.9(3) |
| C(17)-Si(1)-C(20)-C(22) | 176.1(2) |
| C(23)-Si(1)-C(20)-C(22) | 55.0(3) |
| O(2)-Si(1)-C(20)-C(21) | 167.6(2) |
| C(17)-Si(1)-C(20)-C(21) | 46.6(2) |
| C(23)-Si(1)-C(20)-C(21) | -74.5(2) |
| O(2)-Si(1)-C(23)-C(24) | 172.72(19) |
| C(17)-Si(1)-C(23)-C(24) | -60.8(2) |
| C(20)-Si(1)-C(23)-C(24) | 60.1(2) |
| O(2)-Si(1)-C(23)-C(25) | 45.9(2) |
| C(17)-Si(1)-C(23)-C(25) | 172.3(2) |
| C(20)-Si(1)-C(23)-C(25) | -66.8(2) |
| C(26)-C(27)-C(28)-C(28)#1 | 149.1(6) |
| C(26)-C(27)-C(28)-C(29) | -138.0(8) |
| C(27)-C(28)-C(29)-C(28)#1 | -120.4(8) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,y,-z+1/2

Tabla A.34 Datos para el enlace de hidrógeno para el compuesto **47b** [Å and °].

| | | | | |
|---------|--------|----------|----------|--------|
| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|---------|--------|----------|----------|--------|

A.1.6 [2S,(S)S]-3-Fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-(triisopropilsililoxi)propanonitrilo (49a).

Tabla A.35 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **49a**.

| | |
|---------------------------------|---|
| Empirical formula | C ₃₁ H ₃₉ N O ₂ S Si |
| Formula weight | 517.78 |
| Temperature | 100(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system | Triclinic |
| Space group | P-1 |
| Unit cell dimensions | a = 8.58450(10) Å α = 88.0050(10)°. b = 10.16240(10) Å β = 87.4760(10)°. c = 16.4903(2) Å γ = 85.0690(10)°. |
| Volume | 1431.19(3) Å ³ |
| Z | 2 |
| Density (calculated) | 1.202 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 1.612 mm ⁻¹ |
| F(000) | 556 |
| Crystal size | 0.20 x 0.09 x 0.04 mm ³ |
| Theta range for data collection | 2.68 to 67.70°. |
| Index ranges | -8 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 12, -19 ≤ l ≤ 19 |
| Reflections collected | 10716 |
| Independent reflections | 4806 [R(int) = 0.0273] |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Completeness to theta = 67.70° | 92.8 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Max. and min. transmission | 0.938 and 0.840 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 4806 / 0 / 332 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.028 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0378, wR2 = 0.1011 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0442, wR2 = 0.1065 |
| Largest diff. peak and hole | 0.455 and -0.207 e.Å ⁻³ |

Tabla A.36 Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å²×10³) correspondientes al compuesto **49a**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| S(1) | 2475(1) | 8441(1) | 3268(1) | 24(1) |
| Si(1) | 7891(1) | 7676(1) | 932(1) | 22(1) |
| N(1) | 3729(2) | 9124(2) | 1271(1) | 31(1) |
| O(1) | 1655(1) | 7683(1) | 3925(1) | 32(1) |
| O(2) | 6840(1) | 7024(1) | 1699(1) | 23(1) |
| C(1) | 1999(2) | 10157(2) | 3459(1) | 23(1) |
| C(2) | 2743(2) | 11131(2) | 3023(1) | 27(1) |
| C(3) | 2267(2) | 12441(2) | 3152(1) | 30(1) |
| C(4) | 1060(2) | 12806(2) | 3718(1) | 29(1) |
| C(5) | 335(2) | 11812(2) | 4147(1) | 27(1) |
| C(6) | 781(2) | 10486(2) | 4012(1) | 26(1) |
| C(7) | 568(3) | 14237(2) | 3870(1) | 41(1) |
| C(8) | 4519(2) | 8322(2) | 3516(1) | 23(1) |
| C(9) | 4840(2) | 8616(2) | 4305(1) | 26(1) |
| C(10) | 6344(2) | 8376(2) | 4581(1) | 27(1) |
| C(11) | 7525(2) | 7836(2) | 4063(1) | 27(1) |
| C(12) | 7203(2) | 7544(2) | 3274(1) | 24(1) |
| C(13) | 5699(2) | 7787(2) | 2985(1) | 21(1) |
| C(14) | 5401(2) | 7327(2) | 2127(1) | 22(1) |
| C(15) | 4442(2) | 8364(2) | 1662(1) | 24(1) |
| C(16) | 4493(2) | 6061(2) | 2181(1) | 25(1) |

| | | | | |
|-------|----------|----------|---------|-------|
| C(17) | 5234(2) | 4959(2) | 2703(1) | 25(1) |
| C(18) | 6276(2) | 3981(2) | 2374(1) | 31(1) |
| C(19) | 6906(2) | 2942(2) | 2857(1) | 39(1) |
| C(20) | 6503(2) | 2870(2) | 3678(1) | 40(1) |
| C(21) | 5484(2) | 3849(2) | 4016(1) | 37(1) |
| C(22) | 4849(2) | 4884(2) | 3536(1) | 31(1) |
| C(23) | 9630(2) | 6401(2) | 873(1) | 29(1) |
| C(24) | 10096(2) | 5766(2) | 1696(1) | 35(1) |
| C(25) | 11073(2) | 6923(2) | 425(1) | 41(1) |
| C(26) | 6779(2) | 7747(2) | -32(1) | 26(1) |
| C(27) | 5789(2) | 6575(2) | -109(1) | 35(1) |
| C(28) | 7887(2) | 7859(2) | -785(1) | 37(1) |
| C(29) | 8508(2) | 9380(2) | 1115(1) | 27(1) |
| C(30) | 9420(2) | 9485(2) | 1883(1) | 33(1) |
| C(31) | 7210(2) | 10507(2) | 1068(1) | 41(1) |

Tabla A.37 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al compuesto **49a**.

| | |
|-------------|------------|
| S(1)-O(1) | 1.4931(13) |
| S(1)-C(1) | 1.7920(17) |
| S(1)-C(8) | 1.8116(16) |
| Si(1)-O(2) | 1.6729(11) |
| Si(1)-C(26) | 1.8861(17) |
| Si(1)-C(29) | 1.8910(18) |
| Si(1)-C(23) | 1.8924(18) |
| N(1)-C(15) | 1.143(2) |
| O(2)-C(14) | 1.4110(19) |
| C(1)-C(6) | 1.383(2) |
| C(1)-C(2) | 1.388(2) |
| C(2)-C(3) | 1.379(3) |
| C(2)-H(2) | 0.9500 |
| C(3)-C(4) | 1.398(3) |
| C(3)-H(3) | 0.9500 |
| C(4)-C(5) | 1.388(3) |
| C(4)-C(7) | 1.506(3) |
| C(5)-C(6) | 1.391(3) |
| C(5)-H(5) | 0.9500 |
| C(6)-H(6) | 0.9500 |

| | |
|--------------|----------|
| C(7)-H(7A) | 0.9800 |
| C(7)-H(7B) | 0.9800 |
| C(7)-H(7C) | 0.9800 |
| C(8)-C(9) | 1.390(2) |
| C(8)-C(13) | 1.396(2) |
| C(9)-C(10) | 1.387(2) |
| C(9)-H(9) | 0.9500 |
| C(10)-C(11) | 1.385(2) |
| C(10)-H(10) | 0.9500 |
| C(11)-C(12) | 1.389(2) |
| C(11)-H(11) | 0.9500 |
| C(12)-C(13) | 1.395(2) |
| C(12)-H(12) | 0.9500 |
| C(13)-C(14) | 1.544(2) |
| C(14)-C(15) | 1.492(2) |
| C(14)-C(16) | 1.558(2) |
| C(16)-C(17) | 1.504(2) |
| C(16)-H(16A) | 0.9900 |
| C(16)-H(16B) | 0.9900 |
| C(17)-C(18) | 1.388(3) |
| C(17)-C(22) | 1.399(2) |
| C(18)-C(19) | 1.386(3) |
| C(18)-H(18) | 0.9500 |
| C(19)-C(20) | 1.385(3) |
| C(19)-H(19) | 0.9500 |
| C(20)-C(21) | 1.382(3) |
| C(20)-H(20) | 0.9500 |
| C(21)-C(22) | 1.383(3) |
| C(21)-H(21) | 0.9500 |
| C(22)-H(22) | 0.9500 |
| C(23)-C(24) | 1.537(3) |
| C(23)-C(25) | 1.538(3) |
| C(23)-H(23) | 1.0000 |
| C(24)-H(24A) | 0.9800 |
| C(24)-H(24B) | 0.9800 |
| C(24)-H(24C) | 0.9800 |
| C(25)-H(25A) | 0.9800 |
| C(25)-H(25B) | 0.9800 |
| C(25)-H(25C) | 0.9800 |

| | |
|-------------------|------------|
| C(26)-C(27) | 1.533(3) |
| C(26)-C(28) | 1.537(2) |
| C(26)-H(26) | 1.0000 |
| C(27)-H(27A) | 0.9800 |
| C(27)-H(27B) | 0.9800 |
| C(27)-H(27C) | 0.9800 |
| C(28)-H(28A) | 0.9800 |
| C(28)-H(28B) | 0.9800 |
| C(28)-H(28C) | 0.9800 |
| C(29)-C(30) | 1.530(2) |
| C(29)-C(31) | 1.530(3) |
| C(29)-H(29) | 1.0000 |
| C(30)-H(30A) | 0.9800 |
| C(30)-H(30B) | 0.9800 |
| C(30)-H(30C) | 0.9800 |
| C(31)-H(31A) | 0.9800 |
| C(31)-H(31B) | 0.9800 |
| C(31)-H(31C) | 0.9800 |
| O(1)-S(1)-C(1) | 106.62(7) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 106.15(7) |
| C(1)-S(1)-C(8) | 98.71(8) |
| O(2)-Si(1)-C(26) | 110.38(7) |
| O(2)-Si(1)-C(29) | 114.68(7) |
| C(26)-Si(1)-C(29) | 108.69(8) |
| O(2)-Si(1)-C(23) | 100.28(7) |
| C(26)-Si(1)-C(23) | 110.96(8) |
| C(29)-Si(1)-C(23) | 111.68(8) |
| C(14)-O(2)-Si(1) | 137.85(11) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 120.75(16) |
| C(6)-C(1)-S(1) | 117.84(13) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 121.23(13) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 119.21(16) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 120.4 |
| C(1)-C(2)-H(2) | 120.4 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 121.40(17) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 119.3 |
| C(4)-C(3)-H(3) | 119.3 |
| C(5)-C(4)-C(3) | 118.23(17) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(5)-C(4)-C(7) | 120.57(17) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 121.19(17) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 121.09(16) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 119.5 |
| C(6)-C(5)-H(5) | 119.5 |
| C(1)-C(6)-C(5) | 119.28(16) |
| C(1)-C(6)-H(6) | 120.4 |
| C(5)-C(6)-H(6) | 120.4 |
| C(4)-C(7)-H(7A) | 109.5 |
| C(4)-C(7)-H(7B) | 109.5 |
| H(7A)-C(7)-H(7B) | 109.5 |
| C(4)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| H(7A)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| H(7B)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| C(9)-C(8)-C(13) | 120.84(15) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 116.56(12) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 122.00(12) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 120.45(16) |
| C(10)-C(9)-H(9) | 119.8 |
| C(8)-C(9)-H(9) | 119.8 |
| C(11)-C(10)-C(9) | 119.36(15) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 120.3 |
| C(9)-C(10)-H(10) | 120.3 |
| C(10)-C(11)-C(12) | 120.15(16) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 119.9 |
| C(12)-C(11)-H(11) | 119.9 |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121.22(16) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 119.4 |
| C(13)-C(12)-H(12) | 119.4 |
| C(12)-C(13)-C(8) | 117.97(14) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 118.19(14) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 123.58(14) |
| O(2)-C(14)-C(15) | 109.44(13) |
| O(2)-C(14)-C(13) | 109.88(13) |
| C(15)-C(14)-C(13) | 111.22(13) |
| O(2)-C(14)-C(16) | 108.16(13) |
| C(15)-C(14)-C(16) | 107.54(13) |
| C(13)-C(14)-C(16) | 110.52(13) |
| N(1)-C(15)-C(14) | 176.52(17) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(17)-C(16)-C(14) | 114.10(13) |
| C(17)-C(16)-H(16A) | 108.7 |
| C(14)-C(16)-H(16A) | 108.7 |
| C(17)-C(16)-H(16B) | 108.7 |
| C(14)-C(16)-H(16B) | 108.7 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 107.6 |
| C(18)-C(17)-C(22) | 118.55(17) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 121.29(15) |
| C(22)-C(17)-C(16) | 120.14(16) |
| C(19)-C(18)-C(17) | 120.76(17) |
| C(19)-C(18)-H(18) | 119.6 |
| C(17)-C(18)-H(18) | 119.6 |
| C(20)-C(19)-C(18) | 120.21(19) |
| C(20)-C(19)-H(19) | 119.9 |
| C(18)-C(19)-H(19) | 119.9 |
| C(21)-C(20)-C(19) | 119.60(18) |
| C(21)-C(20)-H(20) | 120.2 |
| C(19)-C(20)-H(20) | 120.2 |
| C(20)-C(21)-C(22) | 120.36(18) |
| C(20)-C(21)-H(21) | 119.8 |
| C(22)-C(21)-H(21) | 119.8 |
| C(21)-C(22)-C(17) | 120.50(18) |
| C(21)-C(22)-H(22) | 119.7 |
| C(17)-C(22)-H(22) | 119.7 |
| C(24)-C(23)-C(25) | 109.73(16) |
| C(24)-C(23)-Si(1) | 114.40(12) |
| C(25)-C(23)-Si(1) | 113.07(14) |
| C(24)-C(23)-H(23) | 106.3 |
| C(25)-C(23)-H(23) | 106.3 |
| Si(1)-C(23)-H(23) | 106.3 |
| C(23)-C(24)-H(24A) | 109.5 |
| C(23)-C(24)-H(24B) | 109.5 |
| H(24A)-C(24)-H(24B) | 109.5 |
| C(23)-C(24)-H(24C) | 109.5 |
| H(24A)-C(24)-H(24C) | 109.5 |
| H(24B)-C(24)-H(24C) | 109.5 |
| C(23)-C(25)-H(25A) | 109.5 |
| C(23)-C(25)-H(25B) | 109.5 |
| H(25A)-C(25)-H(25B) | 109.5 |

| | |
|---------------------|------------|
| C(23)-C(25)-H(25C) | 109.5 |
| H(25A)-C(25)-H(25C) | 109.5 |
| H(25B)-C(25)-H(25C) | 109.5 |
| C(27)-C(26)-C(28) | 109.82(14) |
| C(27)-C(26)-Si(1) | 113.42(12) |
| C(28)-C(26)-Si(1) | 111.16(12) |
| C(27)-C(26)-H(26) | 107.4 |
| C(28)-C(26)-H(26) | 107.4 |
| Si(1)-C(26)-H(26) | 107.4 |
| C(26)-C(27)-H(27A) | 109.5 |
| C(26)-C(27)-H(27B) | 109.5 |
| H(27A)-C(27)-H(27B) | 109.5 |
| C(26)-C(27)-H(27C) | 109.5 |
| H(27A)-C(27)-H(27C) | 109.5 |
| H(27B)-C(27)-H(27C) | 109.5 |
| C(26)-C(28)-H(28A) | 109.5 |
| C(26)-C(28)-H(28B) | 109.5 |
| H(28A)-C(28)-H(28B) | 109.5 |
| C(26)-C(28)-H(28C) | 109.5 |
| H(28A)-C(28)-H(28C) | 109.5 |
| H(28B)-C(28)-H(28C) | 109.5 |
| C(30)-C(29)-C(31) | 109.82(15) |
| C(30)-C(29)-Si(1) | 114.97(13) |
| C(31)-C(29)-Si(1) | 115.57(12) |
| C(30)-C(29)-H(29) | 105.1 |
| C(31)-C(29)-H(29) | 105.1 |
| Si(1)-C(29)-H(29) | 105.1 |
| C(29)-C(30)-H(30A) | 109.5 |
| C(29)-C(30)-H(30B) | 109.5 |
| H(30A)-C(30)-H(30B) | 109.5 |
| C(29)-C(30)-H(30C) | 109.5 |
| H(30A)-C(30)-H(30C) | 109.5 |
| H(30B)-C(30)-H(30C) | 109.5 |
| C(29)-C(31)-H(31A) | 109.5 |
| C(29)-C(31)-H(31B) | 109.5 |
| H(31A)-C(31)-H(31B) | 109.5 |
| C(29)-C(31)-H(31C) | 109.5 |
| H(31A)-C(31)-H(31C) | 109.5 |
| H(31B)-C(31)-H(31C) | 109.5 |

Tabla A.38 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **49a**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| S(1) | 19(1) | 26(1) | 28(1) | -4(1) | -1(1) | -2(1) |
| Si(1) | 20(1) | 24(1) | 22(1) | -4(1) | 0(1) | -3(1) |
| N(1) | 29(1) | 34(1) | 29(1) | 0(1) | -4(1) | 2(1) |
| O(1) | 25(1) | 30(1) | 42(1) | 1(1) | 6(1) | -5(1) |
| O(2) | 19(1) | 27(1) | 23(1) | -2(1) | 0(1) | 0(1) |
| C(1) | 22(1) | 27(1) | 21(1) | -3(1) | -4(1) | -1(1) |
| C(2) | 26(1) | 32(1) | 23(1) | -3(1) | 0(1) | -5(1) |
| C(3) | 36(1) | 29(1) | 25(1) | 1(1) | -4(1) | -8(1) |
| C(4) | 32(1) | 29(1) | 27(1) | -3(1) | -11(1) | 1(1) |
| C(5) | 22(1) | 32(1) | 26(1) | -3(1) | -2(1) | 2(1) |
| C(6) | 21(1) | 31(1) | 25(1) | 1(1) | -1(1) | -2(1) |
| C(7) | 47(1) | 31(1) | 43(1) | -5(1) | -4(1) | 2(1) |
| C(8) | 21(1) | 23(1) | 25(1) | 0(1) | -2(1) | -4(1) |
| C(9) | 27(1) | 28(1) | 24(1) | -2(1) | 0(1) | -2(1) |
| C(10) | 32(1) | 29(1) | 23(1) | -1(1) | -4(1) | -4(1) |
| C(11) | 24(1) | 28(1) | 29(1) | 0(1) | -7(1) | -4(1) |
| C(12) | 21(1) | 26(1) | 26(1) | -1(1) | -1(1) | -3(1) |
| C(13) | 21(1) | 20(1) | 23(1) | 0(1) | -2(1) | -4(1) |
| C(14) | 18(1) | 25(1) | 22(1) | -2(1) | -1(1) | 0(1) |
| C(15) | 21(1) | 28(1) | 23(1) | -5(1) | 0(1) | -3(1) |
| C(16) | 21(1) | 27(1) | 27(1) | -4(1) | -2(1) | -5(1) |
| C(17) | 22(1) | 24(1) | 30(1) | -3(1) | -3(1) | -7(1) |
| C(18) | 29(1) | 32(1) | 32(1) | -3(1) | -2(1) | -3(1) |
| C(19) | 32(1) | 31(1) | 52(1) | -1(1) | -4(1) | 3(1) |
| C(20) | 38(1) | 35(1) | 47(1) | 11(1) | -12(1) | -6(1) |
| C(21) | 47(1) | 34(1) | 33(1) | 4(1) | -5(1) | -14(1) |
| C(22) | 35(1) | 26(1) | 32(1) | -2(1) | 2(1) | -8(1) |
| C(23) | 21(1) | 33(1) | 34(1) | -10(1) | 0(1) | -2(1) |
| C(24) | 25(1) | 34(1) | 44(1) | -6(1) | -6(1) | 5(1) |
| C(25) | 25(1) | 50(1) | 47(1) | -12(1) | 8(1) | -4(1) |
| C(26) | 29(1) | 28(1) | 22(1) | -4(1) | -2(1) | 0(1) |
| C(27) | 37(1) | 40(1) | 31(1) | -5(1) | -10(1) | -7(1) |
| C(28) | 45(1) | 41(1) | 25(1) | -2(1) | 2(1) | -3(1) |
| C(29) | 29(1) | 28(1) | 26(1) | -3(1) | 0(1) | -9(1) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| C(30) | 36(1) | 31(1) | 34(1) | -4(1) | -7(1) | -9(1) |
| C(31) | 46(1) | 24(1) | 55(1) | -3(1) | -17(1) | -5(1) |

Tabla A.39 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **49a**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| H(2) | 3571 | 10899 | 2639 | 32 |
| H(3) | 2771 | 13109 | 2851 | 36 |
| H(5) | -479 | 12041 | 4538 | 33 |
| H(6) | 255 | 9814 | 4297 | 31 |
| H(7A) | -577 | 14369 | 3911 | 61 |
| H(7B) | 962 | 14788 | 3420 | 61 |
| H(7C) | 997 | 14485 | 4379 | 61 |
| H(9) | 4024 | 8984 | 4657 | 31 |
| H(10) | 6562 | 8579 | 5120 | 33 |
| H(11) | 8558 | 7665 | 4248 | 32 |
| H(12) | 8023 | 7174 | 2925 | 29 |
| H(16A) | 3417 | 6300 | 2399 | 29 |
| H(16B) | 4414 | 5738 | 1626 | 29 |
| H(18) | 6560 | 4023 | 1811 | 37 |
| H(19) | 7616 | 2278 | 2623 | 46 |
| H(20) | 6925 | 2153 | 4008 | 48 |
| H(21) | 5218 | 3809 | 4581 | 45 |
| H(22) | 4147 | 5550 | 3774 | 37 |
| H(23) | 9311 | 5671 | 541 | 35 |
| H(24A) | 10971 | 5092 | 1612 | 52 |
| H(24B) | 9202 | 5354 | 1954 | 52 |
| H(24C) | 10413 | 6446 | 2046 | 52 |
| H(25A) | 11435 | 7642 | 729 | 61 |
| H(25B) | 10793 | 7253 | -120 | 61 |
| H(25C) | 11909 | 6207 | 380 | 61 |
| H(26) | 6047 | 8567 | -24 | 32 |
| H(27A) | 5336 | 6617 | -645 | 53 |
| H(27B) | 4948 | 6613 | 313 | 53 |
| H(27C) | 6452 | 5747 | -44 | 53 |
| H(28A) | 8592 | 7050 | -825 | 56 |
| H(28B) | 8503 | 8619 | -737 | 56 |
| H(28C) | 7272 | 7978 | -1273 | 56 |

| | | | | |
|--------|-------|-------|------|----|
| H(29) | 9264 | 9565 | 655 | 33 |
| H(30A) | 9828 | 10356 | 1887 | 50 |
| H(30B) | 10293 | 8797 | 1891 | 50 |
| H(30C) | 8724 | 9370 | 2363 | 50 |
| H(31A) | 6461 | 10422 | 1529 | 62 |
| H(31B) | 6670 | 10466 | 560 | 62 |
| H(31C) | 7669 | 11356 | 1087 | 62 |

Tabla A.40 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **49a**.

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(26)-Si(1)-O(2)-C(14) | -62.39(16) |
| C(29)-Si(1)-O(2)-C(14) | 60.76(16) |
| C(23)-Si(1)-O(2)-C(14) | -179.47(15) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(6) | -13.73(14) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(6) | -123.58(13) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(2) | 171.15(13) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(2) | 61.31(15) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | 0.8(2) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | 175.73(13) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | 0.5(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | -0.5(3) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(7) | 178.70(17) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | -0.8(2) |
| C(7)-C(4)-C(5)-C(6) | -179.94(16) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | -2.0(2) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | -177.10(12) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | 2.0(2) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(9) | -49.60(15) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(9) | 60.62(15) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(13) | 121.62(14) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(13) | -128.16(14) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | -0.3(3) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | 171.00(14) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | -0.1(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | 0.3(3) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | 0.1(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | -0.5(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | -174.85(15) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | 0.7(2) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | -170.20(13) |

C(9)-C(8)-C(13)-C(14) 174.65(15)
S(1)-C(8)-C(13)-C(14) 3.8(2)
Si(1)-O(2)-C(14)-C(15) 14.8(2)
Si(1)-O(2)-C(14)-C(13) -107.64(15)
Si(1)-O(2)-C(14)-C(16) 131.64(14)
C(12)-C(13)-C(14)-O(2) -14.8(2)
C(8)-C(13)-C(14)-O(2) 171.18(15)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15) -136.17(16)
C(8)-C(13)-C(14)-C(15) 49.8(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(16) 104.45(17)
C(8)-C(13)-C(14)-C(16) -69.5(2)
O(2)-C(14)-C(16)-C(17) 67.57(17)
C(15)-C(14)-C(16)-C(17) -174.34(13)
C(13)-C(14)-C(16)-C(17) -52.76(18)
C(14)-C(16)-C(17)-C(18) -92.94(18)
C(14)-C(16)-C(17)-C(22) 88.70(19)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19) 0.8(3)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19) -177.54(17)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20) -0.1(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21) -0.8(3)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22) 0.9(3)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17) -0.2(3)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21) -0.7(3)
C(16)-C(17)-C(22)-C(21) 177.74(16)
O(2)-Si(1)-C(23)-C(24) -34.00(14)
C(26)-Si(1)-C(23)-C(24) -150.65(13)
C(29)-Si(1)-C(23)-C(24) 87.92(14)
O(2)-Si(1)-C(23)-C(25) -160.60(13)
C(26)-Si(1)-C(23)-C(25) 82.76(14)
C(29)-Si(1)-C(23)-C(25) -38.68(15)
O(2)-Si(1)-C(26)-C(27) -35.33(15)
C(29)-Si(1)-C(26)-C(27) -161.90(13)
C(23)-Si(1)-C(26)-C(27) 74.92(14)
O(2)-Si(1)-C(26)-C(28) -159.66(12)
C(29)-Si(1)-C(26)-C(28) 73.77(14)
C(23)-Si(1)-C(26)-C(28) -49.41(15)
O(2)-Si(1)-C(29)-C(30) 55.59(15)
C(26)-Si(1)-C(29)-C(30) 179.65(13)
C(23)-Si(1)-C(29)-C(30) -57.61(15)

O(2)-Si(1)-C(29)-C(31) -74.00(15)
 C(26)-Si(1)-C(29)-C(31) 50.05(15)
 C(23)-Si(1)-C(29)-C(31) 172.79(13)

Tabla A.41 Datos para el enlace de hidrógeno para el compuesto **49a** [Å and °].

| | | | | |
|---------|--------|----------|----------|--------|
| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|---------|--------|----------|----------|--------|

A.1.7 [2*S*,(*S*)*S*]-2-(Bencilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanonitrilo (**58**).

Tabla A.42 Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **58**.

| | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|----------------|--|
| Empirical formula | C49 H50 Cl2 N4 O2 S2 | | |
| Formula weight | 861.95 | | |
| Temperature | 100(2) K | | |
| Wavelength | 1.54178 Å | | |
| Crystal system | Monoclinic | | |
| Space group | P2(1) | | |
| Unit cell dimensions | a = 12.5771(7) Å | α= 90°. | |
| | b = 11.7650(6) Å | β= 92.852(2)°. | |
| | c = 15.0272(8) Å | γ = 90°. | |
| Volume | 2220.8(2) Å ³ | | |
| Z | 2 | | |
| Density (calculated) | 1.289 Mg/m ³ | | |
| Absorption coefficient | 2.536 mm ⁻¹ | | |
| F(000) | 908 | | |
| Crystal size | 0.14 x 0.10 x 0.08 mm ³ | | |
| Theta range for data collection | 3.52 to 67.68°. | | |
| Index ranges | -15<=h<=13, -13<=k<=13, -17<=l<=16 | | |
| Reflections collected | 12569 | | |
| Independent reflections | 6541 [R(int) = 0.0504] | | |
| Completeness to theta = 67.68° | 97.2 % | | |

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 6541 / 1 / 536 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.016 |
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | $R1 = 0.0444$, $wR2 = 0.1081$ |
| R indices (all data) | $R1 = 0.0528$, $wR2 = 0.1138$ |
| Absolute structure parameter | 0.010(14) |
| Largest diff. peak and hole | 0.371 and -0.369 e.Å ⁻³ |

Tabla A.43 Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **58**. U (eq) se define como la tercera parte del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| C(1) | 7869(3) | -799(3) | 4212(2) | 24(1) |
| C(2) | 6789(3) | -818(3) | 3952(2) | 25(1) |
| C(3) | 6101(3) | 6(3) | 4236(2) | 23(1) |
| C(4) | 6488(3) | 868(3) | 4787(2) | 21(1) |
| C(5) | 7565(3) | 921(3) | 5045(2) | 22(1) |
| C(6) | 8243(3) | 89(3) | 4766(2) | 25(1) |
| C(7) | 8617(3) | -1703(3) | 3901(2) | 31(1) |
| C(8) | 5927(3) | 2183(3) | 6237(2) | 20(1) |
| C(9) | 5707(3) | 1421(3) | 6926(2) | 20(1) |
| C(10) | 5975(3) | 1758(3) | 7797(2) | 22(1) |
| C(11) | 6416(3) | 2821(3) | 7994(2) | 24(1) |
| C(12) | 6608(3) | 3569(3) | 7314(2) | 27(1) |
| C(13) | 6357(3) | 3248(3) | 6437(2) | 23(1) |
| C(14) | 5210(3) | 252(3) | 6748(2) | 21(1) |
| C(15) | 4608(3) | -94(3) | 7550(2) | 22(1) |
| C(16) | 6054(3) | -694(3) | 6627(2) | 24(1) |
| C(17) | 6866(3) | -819(3) | 7399(3) | 36(1) |
| C(18) | 3515(3) | 924(3) | 6013(2) | 23(1) |
| C(19) | 2775(3) | 720(3) | 5204(2) | 20(1) |
| C(20) | 2048(3) | -163(3) | 5201(2) | 25(1) |
| C(21) | 1362(3) | -375(3) | 4470(2) | 28(1) |
| C(22) | 1396(3) | 316(3) | 3713(2) | 28(1) |

| | | | | |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| C(23) | 2120(3) | 1193(3) | 3709(2) | 30(1) |
| C(24) | 2800(3) | 1403(3) | 4443(2) | 26(1) |
| C(25) | 9000(3) | 1897(3) | -1353(2) | 23(1) |
| C(26) | 8962(3) | 745(3) | -1136(2) | 24(1) |
| C(27) | 8940(3) | 385(3) | -264(2) | 25(1) |
| C(28) | 8939(3) | 1192(3) | 411(2) | 22(1) |
| C(29) | 8976(3) | 2337(3) | 220(2) | 24(1) |
| C(30) | 8997(3) | 2690(3) | -667(2) | 25(1) |
| C(31) | 9046(3) | 2273(3) | -2311(2) | 28(1) |
| C(32) | 7968(3) | -304(3) | 1543(2) | 22(1) |
| C(33) | 8339(3) | -1409(3) | 1546(2) | 26(1) |
| C(34) | 7636(3) | -2319(3) | 1570(2) | 29(1) |
| C(35) | 6562(3) | -2107(3) | 1621(2) | 28(1) |
| C(36) | 6196(3) | -995(3) | 1625(2) | 26(1) |
| C(37) | 6881(3) | -74(3) | 1577(2) | 23(1) |
| C(38) | 6399(3) | 1117(3) | 1485(2) | 22(1) |
| C(39) | 5425(3) | 1205(3) | 2029(2) | 24(1) |
| C(40) | 5433(3) | 2416(3) | 300(2) | 29(1) |
| C(41) | 6015(3) | 1297(3) | 495(2) | 24(1) |
| C(42) | 7423(3) | 2122(3) | 2709(2) | 22(1) |
| C(43) | 8358(3) | 2922(3) | 2880(2) | 22(1) |
| C(44) | 9220(3) | 2611(3) | 3436(2) | 24(1) |
| C(45) | 10064(3) | 3352(3) | 3595(2) | 26(1) |
| C(46) | 10058(3) | 4415(3) | 3199(2) | 29(1) |
| C(47) | 9208(3) | 4724(3) | 2636(2) | 27(1) |
| C(48) | 8363(3) | 3989(3) | 2475(2) | 24(1) |
| C(49) | 2347(3) | 1007(4) | 1121(3) | 40(1) |
| N(1) | 4504(2) | 282(2) | 5950(2) | 21(1) |
| N(2) | 4145(3) | -383(3) | 8142(2) | 31(1) |
| N(3) | 7173(2) | 1996(3) | 1748(2) | 23(1) |
| N(4) | 4694(2) | 1328(3) | 2441(2) | 32(1) |
| O(1) | 6037(2) | 3012(2) | 4615(2) | 27(1) |
| O(2) | 10041(2) | 67(2) | 1646(2) | 26(1) |
| S(1) | 5580(1) | 1979(1) | 5050(1) | 21(1) |
| S(2) | 9041(1) | 762(1) | 1562(1) | 21(1) |
| Cl(1) | 1918(1) | 2385(1) | 804(1) | 52(1) |
| Cl(2) | 2924(1) | 305(1) | 217(1) | 51(1) |

Tabla A.44 Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) correspondientes al

compuesto 58.

| | |
|--------------|----------|
| C(1)-C(2) | 1.395(5) |
| C(1)-C(6) | 1.402(5) |
| C(1)-C(7) | 1.509(5) |
| C(2)-C(3) | 1.381(5) |
| C(2)-H(2) | 0.9500 |
| C(3)-C(4) | 1.383(5) |
| C(3)-H(3) | 0.9500 |
| C(4)-C(5) | 1.392(5) |
| C(4)-S(1) | 1.793(3) |
| C(5)-C(6) | 1.377(5) |
| C(5)-H(5) | 0.9500 |
| C(6)-H(6) | 0.9500 |
| C(7)-H(7A) | 0.9800 |
| C(7)-H(7B) | 0.9800 |
| C(7)-H(7C) | 0.9800 |
| C(8)-C(13) | 1.391(5) |
| C(8)-C(9) | 1.408(5) |
| C(8)-S(1) | 1.831(3) |
| C(9)-C(10) | 1.392(5) |
| C(9)-C(14) | 1.528(5) |
| C(10)-C(11) | 1.393(5) |
| C(10)-H(10) | 0.9500 |
| C(11)-C(12) | 1.379(5) |
| C(11)-H(11) | 0.9500 |
| C(12)-C(13) | 1.392(5) |
| C(12)-H(12) | 0.9500 |
| C(13)-H(13) | 0.9500 |
| C(14)-N(1) | 1.458(4) |
| C(14)-C(15) | 1.511(5) |
| C(14)-C(16) | 1.555(5) |
| C(15)-N(2) | 1.139(4) |
| C(16)-C(17) | 1.514(5) |
| C(16)-H(16A) | 0.9900 |
| C(16)-H(16B) | 0.9900 |
| C(17)-H(17A) | 0.9800 |
| C(17)-H(17B) | 0.9800 |
| C(17)-H(17C) | 0.9800 |
| C(18)-N(1) | 1.463(4) |

| | |
|--------------|----------|
| C(18)-C(19) | 1.513(5) |
| C(18)-H(18A) | 0.9900 |
| C(18)-H(18B) | 0.9900 |
| C(19)-C(20) | 1.384(5) |
| C(19)-C(24) | 1.400(5) |
| C(20)-C(21) | 1.386(5) |
| C(20)-H(20) | 0.9500 |
| C(21)-C(22) | 1.400(5) |
| C(21)-H(21) | 0.9500 |
| C(22)-C(23) | 1.377(6) |
| C(22)-H(22) | 0.9500 |
| C(23)-C(24) | 1.384(5) |
| C(23)-H(23) | 0.9500 |
| C(24)-H(24) | 0.9500 |
| C(25)-C(30) | 1.391(5) |
| C(25)-C(26) | 1.396(5) |
| C(25)-C(31) | 1.509(5) |
| C(26)-C(27) | 1.378(5) |
| C(26)-H(26) | 0.9500 |
| C(27)-C(28) | 1.390(5) |
| C(27)-H(27) | 0.9500 |
| C(28)-C(29) | 1.378(5) |
| C(28)-S(2) | 1.801(3) |
| C(29)-C(30) | 1.398(5) |
| C(29)-H(29) | 0.9500 |
| C(30)-H(30) | 0.9500 |
| C(31)-H(31A) | 0.9800 |
| C(31)-H(31B) | 0.9800 |
| C(31)-H(31C) | 0.9800 |
| C(32)-C(33) | 1.381(5) |
| C(32)-C(37) | 1.397(5) |
| C(32)-S(2) | 1.841(4) |
| C(33)-C(34) | 1.390(5) |
| C(33)-H(33) | 0.9500 |
| C(34)-C(35) | 1.380(5) |
| C(34)-H(34) | 0.9500 |
| C(35)-C(36) | 1.387(5) |
| C(35)-H(35) | 0.9500 |
| C(36)-C(37) | 1.389(5) |

| | |
|----------------|----------|
| C(36)-H(36) | 0.9500 |
| C(37)-C(38) | 1.530(5) |
| C(38)-N(3) | 1.460(5) |
| C(38)-C(39) | 1.509(5) |
| C(38)-C(41) | 1.556(5) |
| C(39)-N(4) | 1.144(4) |
| C(40)-C(41) | 1.528(5) |
| C(40)-H(40A) | 0.9800 |
| C(40)-H(40B) | 0.9800 |
| C(40)-H(40C) | 0.9800 |
| C(41)-H(41A) | 0.9900 |
| C(41)-H(41B) | 0.9900 |
| C(42)-N(3) | 1.472(4) |
| C(42)-C(43) | 1.518(5) |
| C(42)-H(42A) | 0.9900 |
| C(42)-H(42B) | 0.9900 |
| C(43)-C(44) | 1.384(5) |
| C(43)-C(48) | 1.396(5) |
| C(44)-C(45) | 1.386(5) |
| C(44)-H(44) | 0.9500 |
| C(45)-C(46) | 1.385(5) |
| C(45)-H(45) | 0.9500 |
| C(46)-C(47) | 1.379(5) |
| C(46)-H(46) | 0.9500 |
| C(47)-C(48) | 1.382(5) |
| C(47)-H(47) | 0.9500 |
| C(48)-H(48) | 0.9500 |
| C(49)-Cl(1) | 1.766(4) |
| C(49)-Cl(2) | 1.775(4) |
| C(49)-H(49A) | 0.9900 |
| C(49)-H(49B) | 0.9900 |
| N(1)-H(1) | 0.8800 |
| N(3)-H(3A) | 0.8800 |
| O(1)-S(1) | 1.507(2) |
| O(2)-S(2) | 1.500(3) |
| | |
| C(2)-C(1)-C(6) | 118.1(3) |
| C(2)-C(1)-C(7) | 121.0(3) |
| C(6)-C(1)-C(7) | 120.9(3) |

| | |
|-------------------|----------|
| C(3)-C(2)-C(1) | 121.2(3) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 119.4 |
| C(1)-C(2)-H(2) | 119.4 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 119.5(3) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 120.2 |
| C(4)-C(3)-H(3) | 120.2 |
| C(3)-C(4)-C(5) | 120.6(3) |
| C(3)-C(4)-S(1) | 117.2(3) |
| C(5)-C(4)-S(1) | 121.9(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 119.5(3) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 120.3 |
| C(4)-C(5)-H(5) | 120.3 |
| C(5)-C(6)-C(1) | 121.1(3) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 119.5 |
| C(1)-C(6)-H(6) | 119.5 |
| C(1)-C(7)-H(7A) | 109.5 |
| C(1)-C(7)-H(7B) | 109.5 |
| H(7A)-C(7)-H(7B) | 109.5 |
| C(1)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| H(7A)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| H(7B)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| C(13)-C(8)-C(9) | 120.2(3) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 113.6(2) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 125.9(3) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 117.5(3) |
| C(10)-C(9)-C(14) | 119.9(3) |
| C(8)-C(9)-C(14) | 122.6(3) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 122.1(3) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 119.0 |
| C(11)-C(10)-H(10) | 119.0 |
| C(12)-C(11)-C(10) | 119.9(3) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 120.1 |
| C(10)-C(11)-H(11) | 120.1 |
| C(11)-C(12)-C(13) | 119.2(3) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 120.4 |
| C(13)-C(12)-H(12) | 120.4 |
| C(8)-C(13)-C(12) | 121.0(3) |
| C(8)-C(13)-H(13) | 119.5 |
| C(12)-C(13)-H(13) | 119.5 |

| | |
|---------------------|----------|
| N(1)-C(14)-C(15) | 110.7(3) |
| N(1)-C(14)-C(9) | 110.5(3) |
| C(15)-C(14)-C(9) | 108.7(3) |
| N(1)-C(14)-C(16) | 108.2(3) |
| C(15)-C(14)-C(16) | 105.9(3) |
| C(9)-C(14)-C(16) | 112.9(3) |
| N(2)-C(15)-C(14) | 178.0(4) |
| C(17)-C(16)-C(14) | 114.7(3) |
| C(17)-C(16)-H(16A) | 108.6 |
| C(14)-C(16)-H(16A) | 108.6 |
| C(17)-C(16)-H(16B) | 108.6 |
| C(14)-C(16)-H(16B) | 108.6 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 107.6 |
| C(16)-C(17)-H(17A) | 109.5 |
| C(16)-C(17)-H(17B) | 109.5 |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 109.5 |
| C(16)-C(17)-H(17C) | 109.5 |
| H(17A)-C(17)-H(17C) | 109.5 |
| H(17B)-C(17)-H(17C) | 109.5 |
| N(1)-C(18)-C(19) | 110.9(3) |
| N(1)-C(18)-H(18A) | 109.5 |
| C(19)-C(18)-H(18A) | 109.5 |
| N(1)-C(18)-H(18B) | 109.5 |
| C(19)-C(18)-H(18B) | 109.5 |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 108.0 |
| C(20)-C(19)-C(24) | 118.1(3) |
| C(20)-C(19)-C(18) | 120.1(3) |
| C(24)-C(19)-C(18) | 121.8(3) |
| C(19)-C(20)-C(21) | 121.5(3) |
| C(19)-C(20)-H(20) | 119.2 |
| C(21)-C(20)-H(20) | 119.2 |
| C(20)-C(21)-C(22) | 119.8(3) |
| C(20)-C(21)-H(21) | 120.1 |
| C(22)-C(21)-H(21) | 120.1 |
| C(23)-C(22)-C(21) | 119.1(3) |
| C(23)-C(22)-H(22) | 120.5 |
| C(21)-C(22)-H(22) | 120.5 |
| C(22)-C(23)-C(24) | 120.8(3) |
| C(22)-C(23)-H(23) | 119.6 |

| | |
|---------------------|----------|
| C(24)-C(23)-H(23) | 119.6 |
| C(23)-C(24)-C(19) | 120.7(3) |
| C(23)-C(24)-H(24) | 119.7 |
| C(19)-C(24)-H(24) | 119.7 |
| C(30)-C(25)-C(26) | 118.5(3) |
| C(30)-C(25)-C(31) | 120.8(3) |
| C(26)-C(25)-C(31) | 120.8(3) |
| C(27)-C(26)-C(25) | 121.6(3) |
| C(27)-C(26)-H(26) | 119.2 |
| C(25)-C(26)-H(26) | 119.2 |
| C(26)-C(27)-C(28) | 119.0(3) |
| C(26)-C(27)-H(27) | 120.5 |
| C(28)-C(27)-H(27) | 120.5 |
| C(29)-C(28)-C(27) | 121.0(3) |
| C(29)-C(28)-S(2) | 118.2(3) |
| C(27)-C(28)-S(2) | 120.4(3) |
| C(28)-C(29)-C(30) | 119.4(3) |
| C(28)-C(29)-H(29) | 120.3 |
| C(30)-C(29)-H(29) | 120.3 |
| C(25)-C(30)-C(29) | 120.6(3) |
| C(25)-C(30)-H(30) | 119.7 |
| C(29)-C(30)-H(30) | 119.7 |
| C(25)-C(31)-H(31A) | 109.5 |
| C(25)-C(31)-H(31B) | 109.5 |
| H(31A)-C(31)-H(31B) | 109.5 |
| C(25)-C(31)-H(31C) | 109.5 |
| H(31A)-C(31)-H(31C) | 109.5 |
| H(31B)-C(31)-H(31C) | 109.5 |
| C(33)-C(32)-C(37) | 120.8(3) |
| C(33)-C(32)-S(2) | 113.2(3) |
| C(37)-C(32)-S(2) | 125.9(3) |
| C(32)-C(33)-C(34) | 120.7(3) |
| C(32)-C(33)-H(33) | 119.6 |
| C(34)-C(33)-H(33) | 119.6 |
| C(35)-C(34)-C(33) | 119.2(3) |
| C(35)-C(34)-H(34) | 120.4 |
| C(33)-C(34)-H(34) | 120.4 |
| C(34)-C(35)-C(36) | 119.8(3) |
| C(34)-C(35)-H(35) | 120.1 |

| | |
|---------------------|----------|
| C(36)-C(35)-H(35) | 120.1 |
| C(35)-C(36)-C(37) | 121.9(3) |
| C(35)-C(36)-H(36) | 119.0 |
| C(37)-C(36)-H(36) | 119.0 |
| C(36)-C(37)-C(32) | 117.5(3) |
| C(36)-C(37)-C(38) | 118.4(3) |
| C(32)-C(37)-C(38) | 123.9(3) |
| N(3)-C(38)-C(39) | 110.7(3) |
| N(3)-C(38)-C(37) | 111.6(3) |
| C(39)-C(38)-C(37) | 110.0(3) |
| N(3)-C(38)-C(41) | 109.4(3) |
| C(39)-C(38)-C(41) | 106.7(3) |
| C(37)-C(38)-C(41) | 108.3(3) |
| N(4)-C(39)-C(38) | 176.6(4) |
| C(41)-C(40)-H(40A) | 109.5 |
| C(41)-C(40)-H(40B) | 109.5 |
| H(40A)-C(40)-H(40B) | 109.5 |
| C(41)-C(40)-H(40C) | 109.5 |
| H(40A)-C(40)-H(40C) | 109.5 |
| H(40B)-C(40)-H(40C) | 109.5 |
| C(40)-C(41)-C(38) | 115.0(3) |
| C(40)-C(41)-H(41A) | 108.5 |
| C(38)-C(41)-H(41A) | 108.5 |
| C(40)-C(41)-H(41B) | 108.5 |
| C(38)-C(41)-H(41B) | 108.5 |
| H(41A)-C(41)-H(41B) | 107.5 |
| N(3)-C(42)-C(43) | 110.8(3) |
| N(3)-C(42)-H(42A) | 109.5 |
| C(43)-C(42)-H(42A) | 109.5 |
| N(3)-C(42)-H(42B) | 109.5 |
| C(43)-C(42)-H(42B) | 109.5 |
| H(42A)-C(42)-H(42B) | 108.1 |
| C(44)-C(43)-C(48) | 118.7(3) |
| C(44)-C(43)-C(42) | 121.0(3) |
| C(48)-C(43)-C(42) | 120.3(3) |
| C(43)-C(44)-C(45) | 120.6(3) |
| C(43)-C(44)-H(44) | 119.7 |
| C(45)-C(44)-H(44) | 119.7 |
| C(46)-C(45)-C(44) | 120.4(3) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(46)-C(45)-H(45) | 119.8 |
| C(44)-C(45)-H(45) | 119.8 |
| C(47)-C(46)-C(45) | 119.3(3) |
| C(47)-C(46)-H(46) | 120.3 |
| C(45)-C(46)-H(46) | 120.3 |
| C(46)-C(47)-C(48) | 120.6(3) |
| C(46)-C(47)-H(47) | 119.7 |
| C(48)-C(47)-H(47) | 119.7 |
| C(47)-C(48)-C(43) | 120.4(3) |
| C(47)-C(48)-H(48) | 119.8 |
| C(43)-C(48)-H(48) | 119.8 |
| Cl(1)-C(49)-Cl(2) | 110.6(2) |
| Cl(1)-C(49)-H(49A) | 109.5 |
| Cl(2)-C(49)-H(49A) | 109.5 |
| Cl(1)-C(49)-H(49B) | 109.5 |
| Cl(2)-C(49)-H(49B) | 109.5 |
| H(49A)-C(49)-H(49B) | 108.1 |
| C(14)-N(1)-C(18) | 116.4(3) |
| C(14)-N(1)-H(1) | 121.8 |
| C(18)-N(1)-H(1) | 121.8 |
| C(38)-N(3)-C(42) | 116.3(3) |
| C(38)-N(3)-H(3A) | 121.8 |
| C(42)-N(3)-H(3A) | 121.8 |
| O(1)-S(1)-C(4) | 103.39(14) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 103.84(15) |
| C(4)-S(1)-C(8) | 100.76(15) |
| O(2)-S(2)-C(28) | 104.69(14) |
| O(2)-S(2)-C(32) | 103.98(15) |
| C(28)-S(2)-C(32) | 99.19(15) |

Tabla A.45 Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **58**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

| | U ₁₁ | U ₂₂ | U ₃₃ | U ₂₃ | U ₁₃ | U ₁₂ |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C(1) | 29(2) | 24(2) | 19(2) | 2(1) | 5(1) | -2(1) |
| C(2) | 34(2) | 23(2) | 18(2) | 1(1) | 0(1) | -3(2) |
| C(3) | 26(2) | 26(2) | 18(2) | 1(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(4) | 26(2) | 20(2) | 18(2) | 5(1) | 6(1) | 2(1) |
| C(5) | 24(2) | 23(2) | 20(2) | -1(1) | -1(1) | -3(1) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| C(6) | 27(2) | 27(2) | 20(2) | 3(1) | 3(1) | -2(2) |
| C(7) | 36(2) | 32(2) | 24(2) | -3(1) | 4(2) | 3(2) |
| C(8) | 19(2) | 21(2) | 21(2) | -1(1) | 2(1) | 3(1) |
| C(9) | 18(2) | 19(2) | 22(2) | -2(1) | 5(1) | 2(1) |
| C(10) | 19(2) | 24(2) | 22(2) | 2(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(11) | 21(2) | 29(2) | 24(2) | -6(1) | 0(1) | 1(1) |
| C(12) | 27(2) | 20(2) | 34(2) | -6(1) | 7(2) | -4(1) |
| C(13) | 20(2) | 22(2) | 27(2) | -1(1) | 3(1) | 3(1) |
| C(14) | 23(2) | 19(2) | 20(2) | 2(1) | 4(1) | 0(1) |
| C(15) | 19(2) | 24(2) | 23(2) | 2(1) | 2(1) | 0(1) |
| C(16) | 29(2) | 17(2) | 25(2) | 2(1) | 5(1) | 2(1) |
| C(17) | 37(2) | 32(2) | 38(2) | -6(2) | -6(2) | 10(2) |
| C(18) | 24(2) | 22(2) | 23(2) | -3(1) | 0(1) | 1(1) |
| C(19) | 18(2) | 22(2) | 21(2) | -2(1) | 2(1) | 5(1) |
| C(20) | 24(2) | 27(2) | 25(2) | 0(1) | 5(1) | -3(1) |
| C(21) | 24(2) | 33(2) | 26(2) | -1(1) | 0(1) | -1(2) |
| C(22) | 24(2) | 33(2) | 25(2) | -6(1) | -2(1) | 6(2) |
| C(23) | 33(2) | 32(2) | 26(2) | 7(2) | 4(2) | 8(2) |
| C(24) | 28(2) | 24(2) | 26(2) | 5(1) | 0(1) | 3(2) |
| C(25) | 14(2) | 28(2) | 27(2) | 0(1) | 5(1) | -1(1) |
| C(26) | 22(2) | 28(2) | 22(2) | -3(1) | 2(1) | 1(2) |
| C(27) | 26(2) | 24(2) | 26(2) | 1(1) | 6(1) | -2(1) |
| C(28) | 19(2) | 27(2) | 20(2) | -3(1) | 3(1) | -4(1) |
| C(29) | 25(2) | 26(2) | 22(2) | -2(1) | 8(1) | -1(1) |
| C(30) | 24(2) | 23(2) | 29(2) | 2(1) | 7(1) | 3(1) |
| C(31) | 28(2) | 29(2) | 27(2) | 3(1) | 7(1) | 3(2) |
| C(32) | 28(2) | 26(2) | 13(2) | -1(1) | -2(1) | -4(1) |
| C(33) | 28(2) | 26(2) | 23(2) | 2(1) | 1(1) | 3(2) |
| C(34) | 39(2) | 25(2) | 22(2) | 1(1) | 0(2) | 2(2) |
| C(35) | 34(2) | 25(2) | 24(2) | 0(1) | 2(2) | -10(2) |
| C(36) | 23(2) | 31(2) | 24(2) | -1(1) | 2(1) | -4(2) |
| C(37) | 25(2) | 30(2) | 14(2) | 0(1) | 2(1) | 0(2) |
| C(38) | 21(2) | 27(2) | 19(2) | 1(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(39) | 23(2) | 26(2) | 22(2) | 5(1) | -2(1) | 0(1) |
| C(40) | 32(2) | 35(2) | 20(2) | 2(1) | -2(2) | 0(2) |
| C(41) | 25(2) | 30(2) | 16(2) | -1(1) | -3(1) | -3(2) |
| C(42) | 23(2) | 25(2) | 18(2) | -1(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(43) | 22(2) | 24(2) | 19(2) | -5(1) | 5(1) | 1(1) |
| C(44) | 30(2) | 23(2) | 18(2) | -2(1) | 2(1) | -1(1) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| C(45) | 24(2) | 31(2) | 25(2) | -2(1) | 0(1) | 0(2) |
| C(46) | 25(2) | 33(2) | 29(2) | -3(1) | 3(2) | -7(2) |
| C(47) | 31(2) | 24(2) | 27(2) | 1(1) | 6(2) | -3(2) |
| C(48) | 23(2) | 26(2) | 23(2) | -2(1) | 3(1) | -1(1) |
| C(49) | 36(2) | 39(2) | 44(2) | 10(2) | 7(2) | 5(2) |
| N(1) | 22(2) | 22(1) | 18(1) | -3(1) | 0(1) | -1(1) |
| N(2) | 30(2) | 35(2) | 29(2) | 4(1) | 2(1) | -5(1) |
| N(3) | 26(2) | 27(2) | 17(1) | 0(1) | 5(1) | -4(1) |
| N(4) | 26(2) | 38(2) | 32(2) | -1(1) | 8(1) | -3(1) |
| O(1) | 34(2) | 23(1) | 26(1) | 5(1) | 4(1) | 0(1) |
| O(2) | 23(1) | 32(1) | 24(1) | -1(1) | 1(1) | 0(1) |
| S(1) | 25(1) | 19(1) | 20(1) | 2(1) | 2(1) | 1(1) |
| S(2) | 21(1) | 23(1) | 18(1) | -2(1) | 3(1) | -1(1) |
| Cl(1) | 72(1) | 36(1) | 47(1) | -2(1) | -6(1) | 10(1) |
| Cl(2) | 52(1) | 37(1) | 66(1) | -1(1) | 20(1) | 4(1) |

Tabla A.46 Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **58**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|------|-------|------|-------|
| H(2) | 6522 | -1409 | 3572 | 30 |
| H(3) | 5367 | -20 | 4054 | 28 |
| H(5) | 7831 | 1526 | 5411 | 27 |
| H(6) | 8976 | 116 | 4952 | 29 |
| H(7A) | 8213 | -2267 | 3542 | 46 |
| H(7B) | 8968 | -2077 | 4419 | 46 |
| H(7C) | 9155 | -1353 | 3539 | 46 |
| H(10) | 5853 | 1249 | 8271 | 26 |
| H(11) | 6583 | 3029 | 8595 | 29 |
| H(12) | 6908 | 4295 | 7443 | 32 |
| H(13) | 6481 | 3765 | 5967 | 27 |
| H(16A) | 5680 | -1428 | 6536 | 28 |
| H(16B) | 6435 | -529 | 6081 | 28 |
| H(17A) | 7242 | -97 | 7497 | 53 |
| H(17B) | 7377 | -1415 | 7262 | 53 |
| H(17C) | 6503 | -1026 | 7938 | 53 |
| H(18A) | 3681 | 1745 | 6062 | 27 |
| H(18B) | 3159 | 692 | 6557 | 27 |
| H(20) | 2019 | -635 | 5713 | 30 |

| | | | | |
|--------|-------|-------|-------|----|
| H(21) | 870 | -987 | 4482 | 33 |
| H(22) | 925 | 181 | 3210 | 33 |
| H(23) | 2154 | 1660 | 3195 | 36 |
| H(24) | 3289 | 2018 | 4430 | 31 |
| H(26) | 8951 | 195 | -1600 | 29 |
| H(27) | 8925 | -403 | -127 | 30 |
| H(29) | 8986 | 2881 | 688 | 29 |
| H(30) | 9010 | 3479 | -802 | 30 |
| H(31A) | 9019 | 3105 | -2340 | 42 |
| H(31B) | 8439 | 1955 | -2661 | 42 |
| H(31C) | 9710 | 2005 | -2553 | 42 |
| H(33) | 9082 | -1548 | 1530 | 31 |
| H(34) | 7893 | -3078 | 1552 | 34 |
| H(35) | 6075 | -2721 | 1653 | 34 |
| H(36) | 5455 | -860 | 1662 | 31 |
| H(40A) | 4829 | 2482 | 684 | 44 |
| H(40B) | 5174 | 2432 | -326 | 44 |
| H(40C) | 5923 | 3052 | 417 | 44 |
| H(41A) | 6642 | 1259 | 122 | 29 |
| H(41B) | 5535 | 662 | 313 | 29 |
| H(42A) | 7596 | 1369 | 2972 | 26 |
| H(42B) | 6793 | 2424 | 3001 | 26 |
| H(44) | 9232 | 1883 | 3710 | 28 |
| H(45) | 10651 | 3129 | 3978 | 32 |
| H(46) | 10634 | 4925 | 3313 | 34 |
| H(47) | 9203 | 5449 | 2357 | 33 |
| H(48) | 7781 | 4212 | 2086 | 29 |
| H(49A) | 1733 | 561 | 1316 | 48 |
| H(49B) | 2877 | 1061 | 1629 | 48 |
| H(1) | 4664 | -68 | 5456 | 25 |
| H(3A) | 7473 | 2426 | 1352 | 28 |

Tabla A.47 Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **58**.

| | |
|---------------------|----------|
| (6)-C(1)-C(2)-C(3) | -0.5(5) |
| C(7)-C(1)-C(2)-C(3) | 179.8(3) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | 0.1(5) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 1.0(5) |
| C(2)-C(3)-C(4)-S(1) | 174.5(2) |

| | |
|-------------------------|-----------|
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | -1.7(5) |
| S(1)-C(4)-C(5)-C(6) | -174.9(2) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | 1.3(5) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | -0.2(5) |
| C(7)-C(1)-C(6)-C(5) | 179.5(3) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | -2.5(5) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | -176.0(2) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(14) | 178.5(3) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(14) | 4.9(5) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | 1.9(5) |
| C(14)-C(9)-C(10)-C(11) | -179.1(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | -0.6(5) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | 0.0(5) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | 2.0(5) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | 176.3(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | -0.7(5) |
| C(10)-C(9)-C(14)-N(1) | 149.7(3) |
| C(8)-C(9)-C(14)-N(1) | -31.2(4) |
| C(10)-C(9)-C(14)-C(15) | 28.1(4) |
| C(8)-C(9)-C(14)-C(15) | -152.9(3) |
| C(10)-C(9)-C(14)-C(16) | -89.0(4) |
| C(8)-C(9)-C(14)-C(16) | 90.0(4) |
| N(1)-C(14)-C(15)-N(2) | 59(11) |
| C(9)-C(14)-C(15)-N(2) | -180(100) |
| C(16)-C(14)-C(15)-N(2) | -58(11) |
| N(1)-C(14)-C(16)-C(17) | 178.9(3) |
| C(15)-C(14)-C(16)-C(17) | -62.4(4) |
| C(9)-C(14)-C(16)-C(17) | 56.4(4) |
| N(1)-C(18)-C(19)-C(20) | 89.7(4) |
| N(1)-C(18)-C(19)-C(24) | -90.1(4) |
| C(24)-C(19)-C(20)-C(21) | 0.1(5) |
| C(18)-C(19)-C(20)-C(21) | -179.7(3) |
| C(19)-C(20)-C(21)-C(22) | -0.2(5) |
| C(20)-C(21)-C(22)-C(23) | 0.5(5) |
| C(21)-C(22)-C(23)-C(24) | -0.8(5) |
| C(22)-C(23)-C(24)-C(19) | 0.7(5) |
| C(20)-C(19)-C(24)-C(23) | -0.4(5) |
| C(18)-C(19)-C(24)-C(23) | 179.4(3) |
| C(30)-C(25)-C(26)-C(27) | -1.1(5) |

| | |
|-------------------------|-----------|
| C(31)-C(25)-C(26)-C(27) | 178.7(3) |
| C(25)-C(26)-C(27)-C(28) | 1.0(5) |
| C(26)-C(27)-C(28)-C(29) | -1.0(5) |
| C(26)-C(27)-C(28)-S(2) | -173.9(3) |
| C(27)-C(28)-C(29)-C(30) | 1.0(5) |
| S(2)-C(28)-C(29)-C(30) | 174.1(3) |
| C(26)-C(25)-C(30)-C(29) | 1.1(5) |
| C(31)-C(25)-C(30)-C(29) | -178.7(3) |
| C(28)-C(29)-C(30)-C(25) | -1.1(5) |
| C(37)-C(32)-C(33)-C(34) | 0.9(5) |
| S(2)-C(32)-C(33)-C(34) | 177.3(3) |
| C(32)-C(33)-C(34)-C(35) | -2.1(5) |
| C(33)-C(34)-C(35)-C(36) | 1.6(5) |
| C(34)-C(35)-C(36)-C(37) | 0.1(5) |
| C(35)-C(36)-C(37)-C(32) | -1.3(5) |
| C(35)-C(36)-C(37)-C(38) | 173.6(3) |
| C(33)-C(32)-C(37)-C(36) | 0.8(5) |
| S(2)-C(32)-C(37)-C(36) | -175.2(3) |
| C(33)-C(32)-C(37)-C(38) | -173.7(3) |
| S(2)-C(32)-C(37)-C(38) | 10.3(5) |
| C(36)-C(37)-C(38)-N(3) | 160.3(3) |
| C(32)-C(37)-C(38)-N(3) | -25.1(4) |
| C(36)-C(37)-C(38)-C(39) | 37.1(4) |
| C(32)-C(37)-C(38)-C(39) | -148.4(3) |
| C(36)-C(37)-C(38)-C(41) | -79.2(4) |
| C(32)-C(37)-C(38)-C(41) | 95.4(4) |
| N(3)-C(38)-C(39)-N(4) | 34(6) |
| C(37)-C(38)-C(39)-N(4) | 158(6) |
| C(41)-C(38)-C(39)-N(4) | -85(6) |
| N(3)-C(38)-C(41)-C(40) | -62.6(4) |
| C(39)-C(38)-C(41)-C(40) | 57.1(4) |
| C(37)-C(38)-C(41)-C(40) | 175.5(3) |
| N(3)-C(42)-C(43)-C(44) | -129.2(3) |
| N(3)-C(42)-C(43)-C(48) | 50.8(4) |
| C(48)-C(43)-C(44)-C(45) | 0.8(5) |
| C(42)-C(43)-C(44)-C(45) | -179.3(3) |
| C(43)-C(44)-C(45)-C(46) | -0.1(5) |
| C(44)-C(45)-C(46)-C(47) | -0.7(5) |
| C(45)-C(46)-C(47)-C(48) | 0.7(5) |

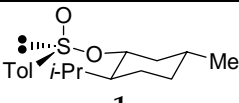
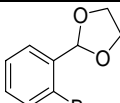
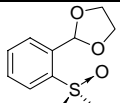
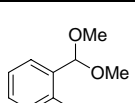
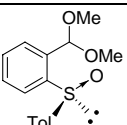
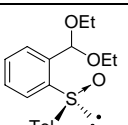
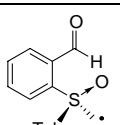
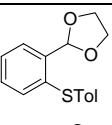
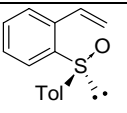
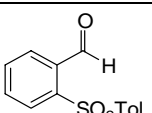
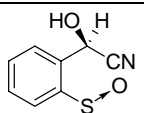
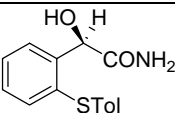
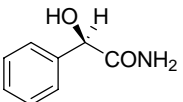
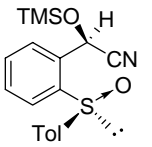
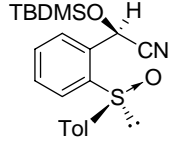
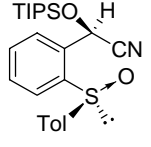
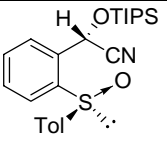
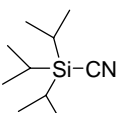
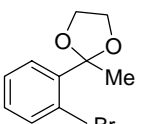
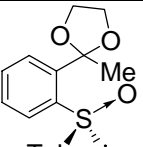
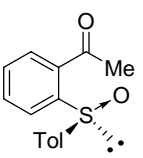
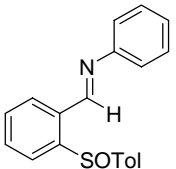
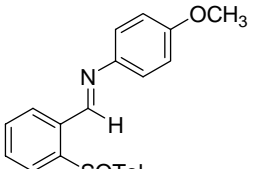
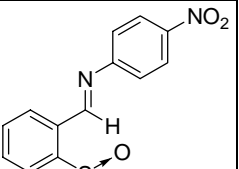
| | |
|-------------------------|-----------|
| C(46)-C(47)-C(48)-C(43) | 0.0(5) |
| C(44)-C(43)-C(48)-C(47) | -0.8(5) |
| C(42)-C(43)-C(48)-C(47) | 179.3(3) |
| C(15)-C(14)-N(1)-C(18) | 50.6(4) |
| C(9)-C(14)-N(1)-C(18) | -69.8(3) |
| C(16)-C(14)-N(1)-C(18) | 166.2(3) |
| C(19)-C(18)-N(1)-C(14) | -170.1(3) |
| C(39)-C(38)-N(3)-C(42) | 48.5(4) |
| C(37)-C(38)-N(3)-C(42) | -74.4(3) |
| C(41)-C(38)-N(3)-C(42) | 165.8(3) |
| C(43)-C(42)-N(3)-C(38) | 170.8(3) |
| C(3)-C(4)-S(1)-O(1) | -114.3(3) |
| C(5)-C(4)-S(1)-O(1) | 59.1(3) |
| C(3)-C(4)-S(1)-C(8) | 138.5(3) |
| C(5)-C(4)-S(1)-C(8) | -48.1(3) |
| C(13)-C(8)-S(1)-O(1) | 8.5(3) |
| C(9)-C(8)-S(1)-O(1) | -177.7(3) |
| C(13)-C(8)-S(1)-C(4) | 115.3(3) |
| C(9)-C(8)-S(1)-C(4) | -70.8(3) |
| C(29)-C(28)-S(2)-O(2) | -117.5(3) |
| C(27)-C(28)-S(2)-O(2) | 55.7(3) |
| C(29)-C(28)-S(2)-C(32) | 135.4(3) |
| C(27)-C(28)-S(2)-C(32) | -51.5(3) |
| C(33)-C(32)-S(2)-O(2) | -4.2(3) |
| C(37)-C(32)-S(2)-O(2) | 172.0(3) |
| C(33)-C(32)-S(2)-C(28) | 103.5(3) |
| C(37)-C(32)-S(2)-C(28) | -80.2(3) |

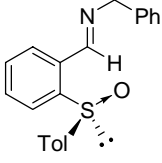
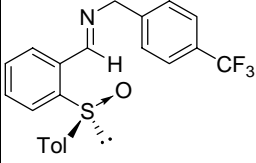
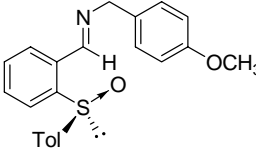
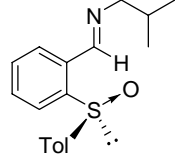
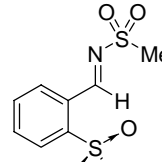
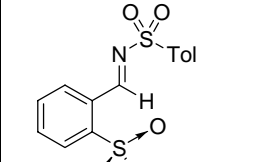
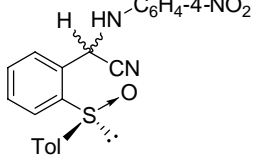
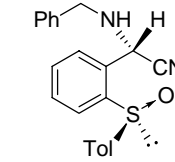
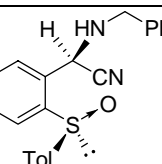
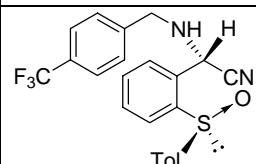
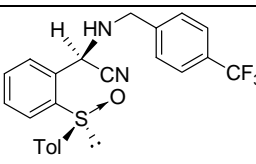
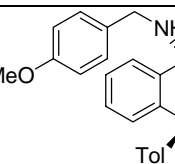
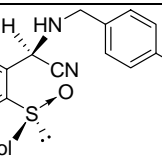
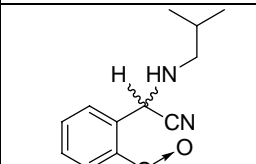
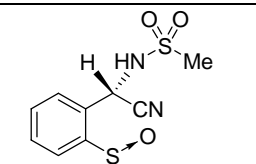
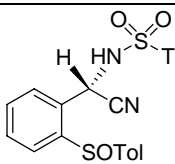
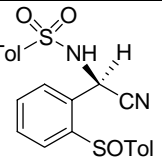
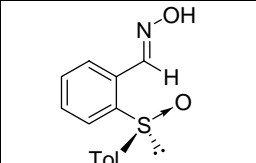
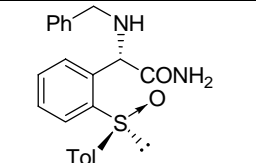
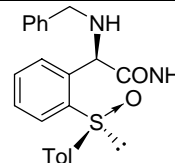
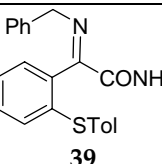
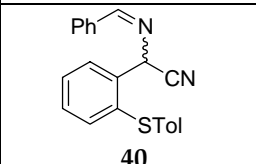
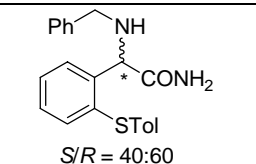
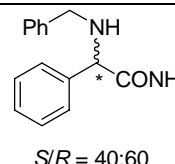
Tabla A.48 Datos para el enlace de hidrógeno para el compuesto **58** [Å and °].

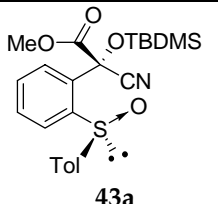
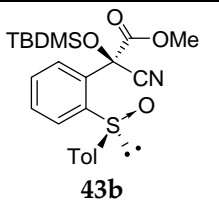
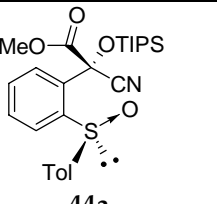
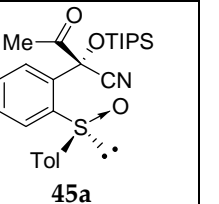
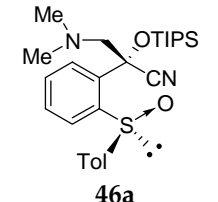
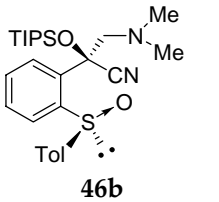
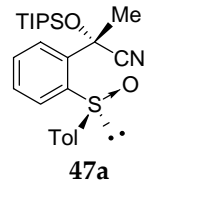
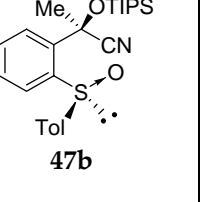
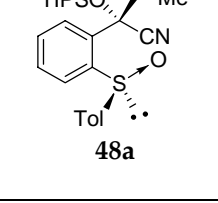
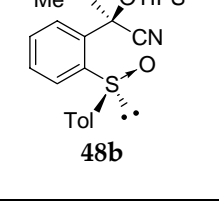
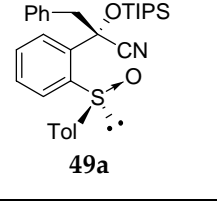
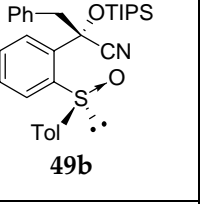
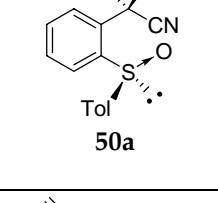
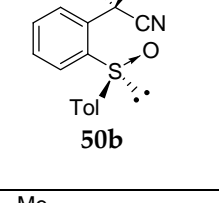
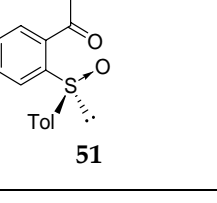
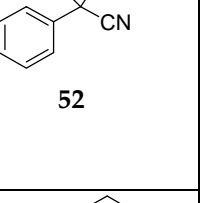
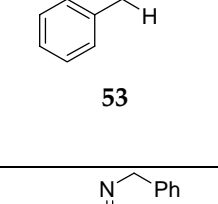
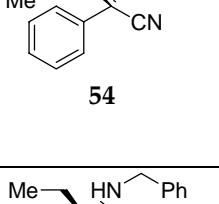
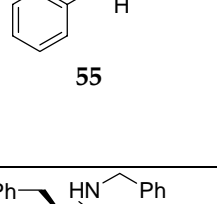
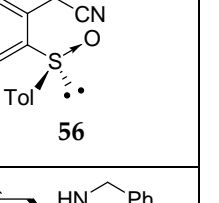
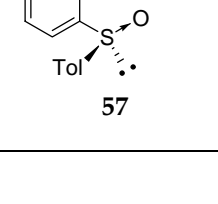
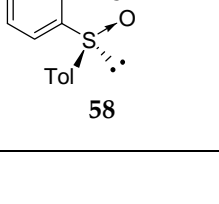
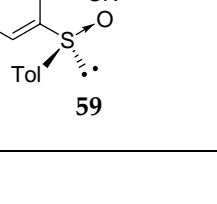
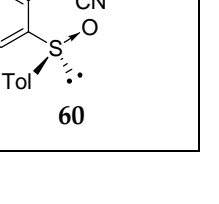
| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|--------------------|--------|----------|----------|--------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.88 | 2.43 | 2.873(4) | 112.0 |

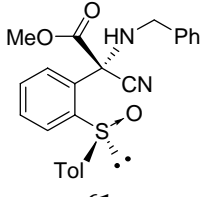
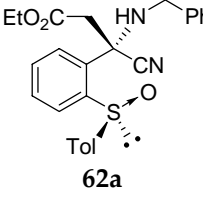
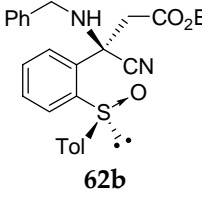
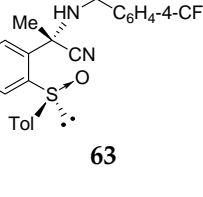
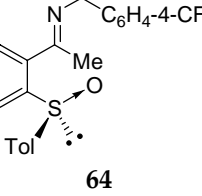
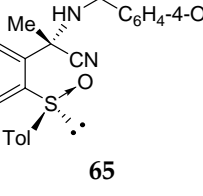
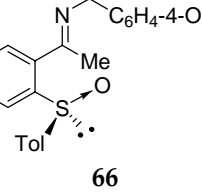
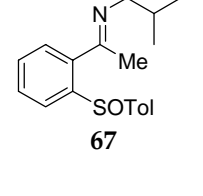
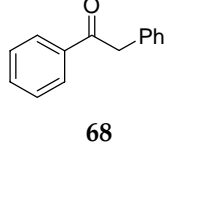
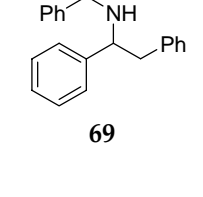
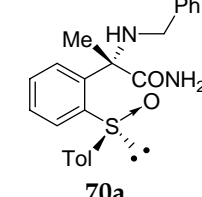
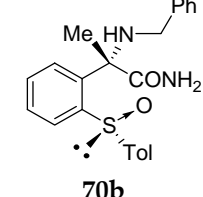
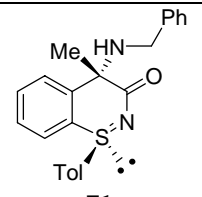
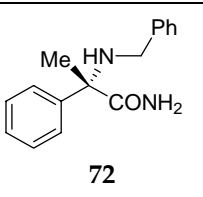
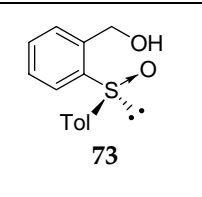
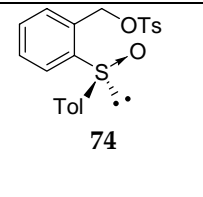
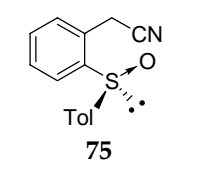
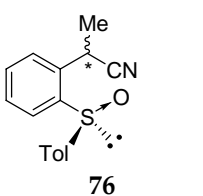
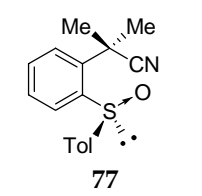
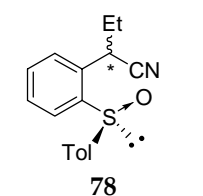
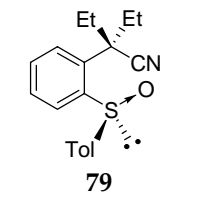
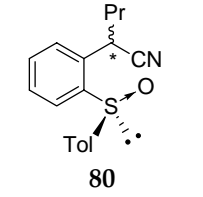
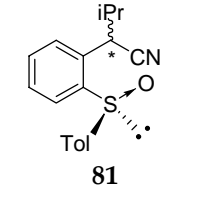
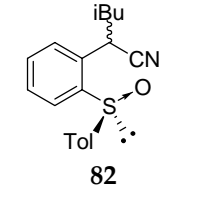
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x+1,y-1/2,-z+1

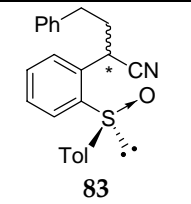
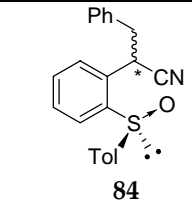
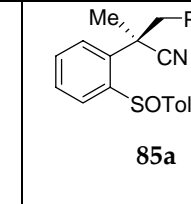
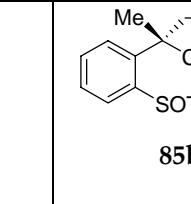
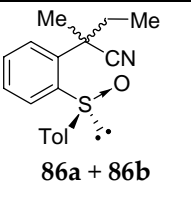
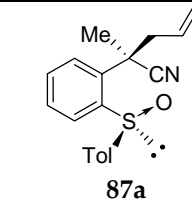
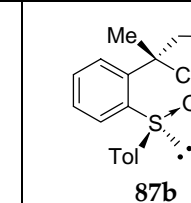
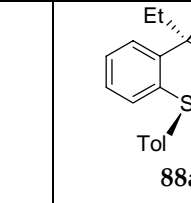
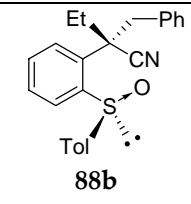
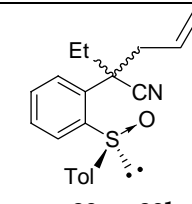
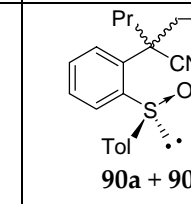
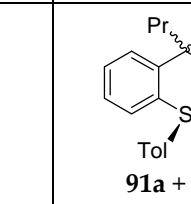
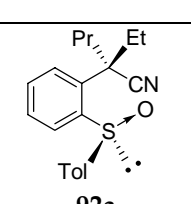
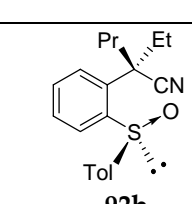
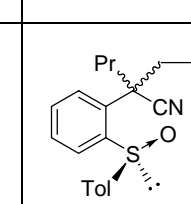
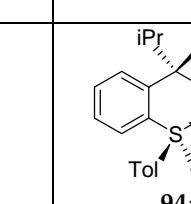
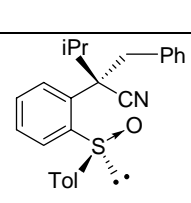
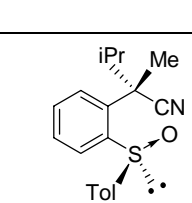
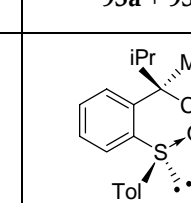
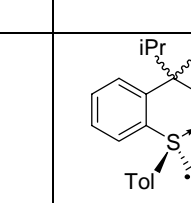
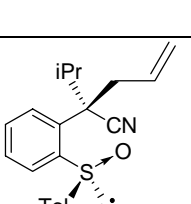
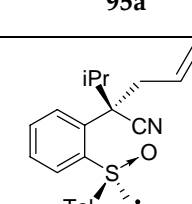
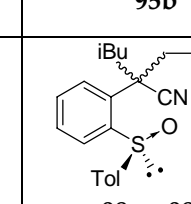
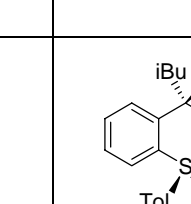
ANEXO 2. INDICE DE COMPUESTOS

| | | | |
|---|--|---|--|
|  1 |  2 |  3 |  4 |
|  5 |  6 |  7 |  8 |
|  9 |  10 |  11 |  12 |
|  13 |  14 |  15 |  16a |
|  16b |  17 |  18 |  19 |
|  20 |  21 |  22 |  23 |

| | | | |
|---|--|---|--|
|  <p>24</p> |  <p>25</p> |  <p>26</p> |  <p>27</p> |
|  <p>28</p> |  <p>29</p> |  <p>30a + 30b</p> |  <p>31a</p> |
|  <p>31b</p> |  <p>32a</p> |  <p>32b</p> |  <p>33a</p> |
|  <p>33b</p> |  <p>34a + 34b</p> |  <p>35a + 35b</p> |  <p>36a</p> |
|  <p>36b</p> |  <p>37</p> |  <p>38a</p> |  <p>38b</p> |
|  <p>39</p> |  <p>40</p> |  <p>41 S/R = 40:60</p> |  <p>42 S/R = 40:60</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
|  <p>43a</p> |  <p>43b</p> |  <p>44a</p> |  <p>45a</p> |
|  <p>46a</p> |  <p>46b</p> |  <p>47a</p> |  <p>47b</p> |
|  <p>48a</p> |  <p>48b</p> |  <p>49a</p> |  <p>49b</p> |
|  <p>50a</p> |  <p>50b</p> |  <p>51</p> |  <p>52</p> |
|  <p>53</p> |  <p>54</p> |  <p>55</p> |  <p>56</p> |
|  <p>57</p> |  <p>58</p> |  <p>59</p> |  <p>60</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
|  <p>61</p> |  <p>62a</p> |  <p>62b</p> |  <p>63</p> |
|  <p>64</p> |  <p>65</p> |  <p>66</p> |  <p>67</p> |
|  <p>68</p> |  <p>69</p> |  <p>70a</p> |  <p>70b</p> |
|  <p>71</p> |  <p>72</p> |  <p>73</p> |  <p>74</p> |
|  <p>75</p> |  <p>76</p> |  <p>77</p> |  <p>78</p> |
|  <p>79</p> |  <p>80</p> |  <p>81</p> |  <p>82</p> |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  <p>83</p> |  <p>84</p> |  <p>85a</p> |  <p>85b</p> |
|  <p>86a + 86b</p> |  <p>87a</p> |  <p>87b</p> |  <p>88a</p> |
|  <p>88b</p> |  <p>89a + 89b</p> |  <p>90a + 90b</p> |  <p>91a + 91b</p> |
|  <p>92a</p> |  <p>92b</p> |  <p>93a + 93b</p> |  <p>94a</p> |
|  <p>94b</p> |  <p>95a</p> |  <p>95b</p> |  <p>96a + 96b</p> |
|  <p>97a</p> |  <p>97b</p> |  <p>98a + 98b</p> |  <p>99a</p> |

| | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 99b | 100a | 100b | 101a |
| 101b | 102a | 102b | 103a |
| 103b | 104a | 104b | 105a |
| 105b | 106a | 106b | 107a |
| 107b | 108 | 109 | |